



Еременко Ю.Е.¹, Семижон П.А.², Согоян И.И.¹, Счесленок Е.П.², Шестакова Е.В.¹ ✉, Дубков Н.А.², Бурдейко Е.Ю.²

¹ Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Микробный спектр носоглотки детей с рецидивирующими экссудативными средними отитами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: обзор литературы, подбор и анализ данных – Еременко Ю.Е., Семижон П.А., Шестакова Е.В.; концепция и дизайн исследования – Еременко Ю.Е., Семижон П.А., Согоян И.И., Счесленок Е.П., Шестакова Е.В., Дубков Н.А., Бурдейко Е.Ю.

Подана: 29.08.2022

Принята: 12.12.2022

Контакты: tkachenkocat@mail.ru

Резюме

Введение. Показано, что любая форма воспаления среднего уха у детей начинается с респираторной вирусной инфекции. Однако вирусы выступают в качестве пускового механизма в этиологии воспаления среднего уха, так как через несколько дней от начала заболевания отмечается присоединение микробиоты, которая не определяется рутинными бактериологическими методами. В настоящее время остается актуальным вопрос о транстубарном инфицировании среднего уха и роли микробиоты слизистой оболочки носоглотки в развитии и рецидивировании экссудативного среднего отита у детей.

Цель. Выполнить сравнительный анализ количественного состава микробиоты носоглотки здоровых детей и пациентов с экссудативными отитами.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 пациентов, средний возраст – $5,36 \pm 3,22$ года, мальчиков – 26 (52%), девочек – 24 (48%), обратившихся в РНПЦ оториноларингологии в период с января по декабрь 2021 г. Пациенты были разделены на 2 клинические группы: первая включала 25 детей с рецидивирующими экссудативными средними отитами (14 мальчиков (56%) и 11 девочек (44%), средний возраст $4,70 \pm 4,07$ года); вторая (сравнения) – 25 здоровых детей (12 мальчиков (48%) и 13 девочек (52%), средний возраст $6,03 \pm 2,37$ года). Всем пациентам осуществлялось взятие назофарингеальных мазков, из которых были выделены ДНК микроорганизмов и проанализированы методом количественной ПЦР. Анализ результатов амплификации в режиме реального времени проводили с помощью программного обеспечения используемого прибора для амплификации с оптическим модулем (IQ5, Bio-Rad). Для количественной оценки исследуемых микроорганизмов применялись стандартные образцы с рассчитанным содержанием количества копий геномных ДНК (ГЭ/мл). Статистическая обработка данных осуществлялась с

использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, Inc., США, лицензия № AXXR012E839529FA).

Результаты. Выявлен перечень потенциально значимых в развитии рецидивирующих экссудативных средних отитов микроорганизмов, их количественное соотношение. Патогенные микроорганизмы, представленные *Streptococcus* spp., выявлены в большем количестве в микробиоте носоглотки детей с рецидивирующими отитами по сравнению со здоровыми лицами; микроорганизмы рода *Velionella* spp. у детей с рецидивирующими отитами определены в пробах с отделяемым носоглотки в большем количестве по сравнению со здоровыми лицами; отмечается превышение показателей количественного содержания условно-патогенных микроорганизмов рода *Staphylococcus* spp., в носоглоточной микробиоте детей с рецидивирующими отитами по сравнению с таковыми показателями здоровых детей; микроорганизмы рода *Bifidobacterium* spp. присутствуют в назофарингеальных мазках в значительно меньшем количестве у детей с рецидивирующими отитами по сравнению со здоровыми лицами; выявлено снижение микроорганизмов, представленных *Lactobacillus* spp., в носоглоточной микробиоте детей с рецидивирующими отитами по сравнению со здоровыми детьми.

Заключение. На основе полученных результатов количественного анализа микробиоты носоглотки пациентов с рецидивирующими экссудативными средними отитами и здоровых детей можно предположить, что микроорганизмы рода *Streptococcus* spp., *Velionella* spp., *Staphylococcus* spp. играют определенную роль в рецидивировании патологического процесса. Также выявлены изменения носоглоточного микробиоценоза, выражавшиеся в снижении количественного уровня основных компонентов защитной микробиоты (бифидо- и лактобактерии). Таким образом, исследование видового разнообразия, количественного соотношения различных штаммов микроорганизмов у здоровых детей и пациентов с рецидивирующими экссудативными средними отитами демонстрирует потенциальную роль микробиологического дисбаланса носоглотки в механизме транстубарного инфицирования среднего уха.

Ключевые слова: рецидивирующие экссудативные средние отиты у детей, микробиота носоглотки, количественная ПЦР

Yaromenka Yu.¹, Semijon P.², Sogojan I.¹, Scheslenok E.², Shestakova E.¹ ✉, Dubkov N.², Burdeiko E.²

¹ Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus

² Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

Microbial Spectrum of the Nasopharynx in Children with Recurrent Exudative Otitis Media

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: literature review, selection of analytical data and analysis – Yaromenka Yu., Semijon P., Shestakova E.; study concept and design – Yaromenka Yu., Semijon P., Sogojan I., Scheslenok E., Shestakova E., Dubkov N., Burdeiko E.

Submitted: 29.08.2022

Accepted: 12.12.2022

Contacts: tkachenkocat@mail.ru

Abstract

Introduction. It is shown that any form of the middle ear inflammation in children begins with a respiratory viral infection. However, viruses act as a trigger in the etiology of the middle ear inflammation, as a few days after the onset of the disease the accession of microbiota is observed not identified by routine bacteriological methods. Currently, the issues of the middle ear transtubercular infection and the role of nasopharyngeal mucosal microbiota in the development and recurrence of exudative otitis media in children remains relevant.

Purpose. To perform a comparative analysis of quantitative composition of nasopharyngeal microbiota in healthy children and patients with exudative otitis media.

Materials and methods. The study included 50 patients with a mean age of (5.36 ± 3.22) years, 26 (52%) were boys and 24 (48%) were girls, applied to the Republican Scientific and Practical Center for Otorhinolaryngology in the period from January to December 2021. Patients were divided into 2 clinical groups: the first included 25 children with recurrent exudative otitis media (14 boys (56%) and 11 girls (44%), mean age (4.70 ± 4.07) years); the second (comparison group) included 25 healthy children (12 boys (48%) and 13 girls (52%), mean age (6.03 ± 2.37) years). All patients underwent nasopharyngeal swabs, from which microorganisms DNA were isolated and analyzed by quantitative PCR. Real-time amplification results were analyzed with the software of the used amplification instrument equipped with an optical module (IQ5, Bio-Rad). To quantify the microorganisms under study, standard samples with calculated content of the number of genomic DNA copies (GE/ml) were used. Statistical data processing was carried out using Statistica 10 software package (StatSoft, Inc., USA, license No. AXXR012E839529FA).

Results. A list of microorganisms potentially significant in the development of recurrent exudative otitis media and their quantitative ratio were revealed. Pathogenic microorganisms represented by *Streptococcus* spp. were detected in higher quantity in nasopharyngeal microbiota of children with recurrent otitis compared to healthy individuals; *Velionella* spp. microorganisms were found in higher quantity in samples with discharge of the nasopharynx in children with recurrent otitis compared to healthy

individuals; there was an excess of quantitative content of conditionally pathogenic microorganisms of *Staphylococcus* spp. indicators in nasopharyngeal microbiota of children with recurrent otitis media compared with those of healthy children; microorganisms of the genus *Bifidobacterium* spp. were present in nasopharyngeal smears in significantly lower quantities in children with recurrent otitis media compared with healthy individuals; a decrease in microorganisms represented by *Lactobacillus* spp. in the nasopharyngeal microbiota of children with recurrent otitis media was revealed compared with healthy children.

Conclusion. Based on the obtained results of quantitative analysis of nasopharyngeal microbiota of patients with recurrent exudative otitis media and healthy children, an assumption can be made that microorganisms of the genus of *Streptococcus* spp., *Velionella* spp., and *Staphylococcus* spp. play a certain role in this pathological process recurrence. Changes in the nasopharyngeal microbiocenosis, expressed in a decrease in the quantitative level of the main components of protective microbiota (bifidobacteria and lactobacilli) were also revealed. Thus, the study of species diversity, the quantitative ratio of various strains of microorganisms in healthy children and patients with recurrent exudative otitis media demonstrates a potential role of the microbiological imbalance of the nasopharynx in the mechanism of transtubarcular infection of the middle ear.

Keywords: recurrent exudative otitis media in children, nasopharyngeal microbiota, quantitative PCR

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема часто и длительно болеющих рецидивирующими средними отитами детей в современных условиях сохраняет свою медицинскую и социальную значимость в связи с устойчивой тенденцией к росту числа детей, относящихся к этой группе диспансерного наблюдения, и высоким риском раннего формирования у них хронической патологии и развития тугоухости. Показано, что любая форма воспаления среднего уха у детей начинается с респираторной вирусной инфекции. Вирусы выступают в качестве пускового механизма воспаления среднего уха, а через несколько дней от начала заболевания отмечается присоединение условно-патогенной микробиоты, которая не определяется рутинными бактериологическими методами. Поэтому серозный характер воспаления при экссудативном среднем отите не исключает наличия микроорганизмов в отделяемом из барабанной полости [1, 2].

Респираторные вирусы вызывают отек слизистых оболочек верхних дыхательных путей (остиомеатальный комплекс), полостей среднего уха, особенно глоточных устьев слуховых труб, что может быть сопряжено с риском транстубарного инфицирования среднего уха. Вирусы подавляют мукоцилиарный клиренс, что нарушает эвакуацию слизистого секрета из среднего уха [3]. В исследовании Yatsyshina et al. у 14,5% детей [4] с острым средним отитом в экссудате присутствовал вирус. Наиболее часто выявлялись риновирусы и аденовирусы. Было высказано предположение, что респираторные вирусы, наряду с бактериями, также играют роль в развитии острого среднего экссудативного отита, представляя резервуар возбудителя в носоглотке и аденоидах [4].

В настоящее время ведущими причинами бактериального острого среднего отита во всем мире являются *Streptococcus pneumoniae*, нетипируемая *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus* группы А. [5] Примерно у 80% детей в возрасте 2–5 лет острый средний отит диагностируется хотя бы 1 раз, а у 30–40% из них наблюдаются рецидивы. Более чем у 10% детей улучшение не наступает, несмотря на антибактериальную терапию. Было отмечено, что повторные эпизоды рецидивирующих острых средних отитов и курсов антибиотиков в возрасте менее 2 лет являются факторами риска, связанными с этим заболеванием. Показано, что *S. pneumoniae* является наиболее распространенным возбудителем среди пациентов с острым средним отитом, у которых курс антибиотикотерапии оказался неэффективным. Персистенция пневмококкового назофарингеального носительства служит фактором риска последующих рецидивирующих инфекций. Носоглотка часто является резервуаром бактерий, вовлеченных в острый средний отит, где они взаимодействуют друг с другом и с иммунной системой хозяина. Нарушение существующего баланса в этой микробиоте может способствовать распространению колонизирующих бактерий через евстахиеву трубу в среднее ухо и вызвать инфекцию [5].

Показано, что колонизация носоглотки условно-патогенными бактериями является частым явлением в раннем детстве и начальным этапом в патогенезе респираторных бактериальных инфекционных заболеваний, таких как острый средний отит, конъюнктивит, синусит, хроническая обструктивная болезнь легких и пневмония у детей. В исследовании Qingfu Xu et al. [1] микробиом носоглотки здоровых детей на уровне рода включал в порядке убывания *Moraxella*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Veillonella* и *Alloiococcus*. У детей с острым средним отитом в носоглотке присутствовали микроорганизмы рода *Haemophilus* и *Streptococcus* в большем количестве, чем у здоровых детей, и в меньшем количестве обнаружены комменсальные бактерии (*Moraxella*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Corynebacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) [1].

В исследовании Rebecca E. Walker et al. [6] распространение патогенных бактерий из носоглотки также связывают с патогенезом хронического экссудативного среднего отита у детей. Микробиота носоглотки пациентов с отитом характеризовалась меньшим разнообразием комменсальных микроорганизмов и большим количеством патогенов в отличие от здоровых детей [6].

В клинической практике встречаются случаи, когда несмотря на визуальное наличие гнойного экссудата в среднем ухе бактериологическое исследование указывает на его стерильность. Считают, что в случае отсутствия роста микробиоты возбудителем среднего отита являются анаэробные микроорганизмы, чаще всего относящиеся к роду *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*. Предполагают, что в патогенезе латентной формы среднего отита у детей, осложненной мастоидитом, анаэробы играют ведущую роль, так как в таких случаях они выделяются в 80% наблюдений [7]. Есть мнение, что именно на фоне анаэробной инфекции клиническая картина среднего отита принимает малосимптомную форму [7].

Микробиом носоглотки здоровых детей изменяется и становится более разнообразным по мере роста ребенка. В исследовании Francesco Folino et al. [8] в носоглотке здоровых детей выявлена более высокая относительная численность рода *Dolosigranulum* и *Corynebacterium*, чем у пациентов с отитом. Была обнаружена закономерность снижения относительной численности этих 2 основных родов в

зависимости от тяжести заболевания. Также у всех пациентов и здоровых детей в носоглотке обнаружены микроорганизмы рода *Moraxella*, *Streptococcus* и *Haemophilus*. В исследовании Jennifer Jorissen et al. [8] микробиом носоглотки здоровых детей составлял такой род микроорганизмов, как *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Rothia*, *Moraxella*, *Corynebacterium* [8].

Таким образом, назофарингеальный микробиом может играть роль в формировании экссудата и рецидивировании среднего отита у детей. Поэтому количественная оценка микробиоты носоглотки является важным этапом в диагностике и лечении рецидивирующего экссудативного среднего отита (РЭСО) [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить потенциальную роль дисбиоза носоглотки в возникновении рецидивирующих средних отитов у детей путем сравнительного анализа количественного состава микробиоты носоглотки здоровых детей и пациентов с рецидивирующими экссудативными средними отитами с последующей разработкой метода вторичной медицинской профилактики экссудативных средних отитов у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 50 пациентов, средний возраст – $5,36 \pm 3,22$ года, мальчиков – 26 (52%), девочек – 24 (48%), проходивших лечение в РНПЦ оториноларингологии в период с января по декабрь 2021 г. Пациенты были разделены на 2 клинические группы: первая включала 25 детей с рецидивирующими экссудативными средними отитами (14 мальчиков (56%) и 11 девочек (44%), средний возраст $(4,70 \pm 4,07)$ года); вторая (сравнения) – 25 здоровых детей (12 мальчиков (48%) и 13 девочек (52%), средний возраст $(6,03 \pm 2,37)$ года).

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие рецидивирующих форм всех средних отитов;
- наличие 3 или более отдельных эпизодов острого среднего отита (РОСО) за период 6 месяцев или 4 и более эпизодов за период 12 месяцев;
- наличие 2–3 эпизодов экссудативного среднего отита (РЭСО) за последний календарный год или 2 и более месяца непроходящего затяжного эпизода отита;
- возраст пациентов 3–11 лет, пациенты подразделялись на группы согласно периодизации психического развития Д.Б. Эльконина: дошкольная группа (3–7 лет) и младший школьный возраст (8–11 лет).

Критерии исключения пациентов из исследования:

- прием антибактериальных (местного и системного действия) лекарственных средств и пробиотиков в течение месяца до взятия биологических материалов (мазков из носоглотки и фекалий);
- достижение пациентом 12-летнего возраста во время исследования;
- отказ родителей/опекунов пациента от дальнейшего исследования (устный или письменный);
- наличие декомпенсированной патологии со стороны других органов и систем.

Всем пациентам выполнялось бактериологическое исследование содержимого носоглотки. Взятие материала осуществлялось после информирования родителей/опекунов ребенка о проведении исследования с получением информированного согласия в устной и письменной форме. Взятие назофарингеальных мазков выполнялось

без предварительной анестезии под визуальным контролем при фиксации ребенка неподвижно одним из родителей и медицинской сестрой. В одну из половин полости носа ребенка вводился стерильный ватный тампон с использованием носового зеркала таким образом, чтобы он не соприкасался с латеральными стенками полости носа, на глубину, необходимую для того, чтобы стерильный ватный тампон касался задней стенки носоглотки. В день взятия биологического материала из носоглотки обязательным условием было отсутствие применения капель/спреев в нос с лечебной и увлажняющей целью, в том числе промывания носа солевыми растворами, а также важно было не очищать нос самостоятельно (не высмаркиваться).

После получения назофарингеальных мазков от каждого пациента нативные материалы помещались в транспортные среды с физиологическим раствором и хранились при температуре -19°C . Далее биологический материал отправляли в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии.

Из бактериальной фракции назофарингеальных проб с использованием коммерческих наборов «НКэстра» и комплекта реагентов «НуклеСорб» (Республика Беларусь) для одновременного выделения ДНК и РНК из образцов биологического материала методом преципитации выделялся пул ДНК/РНК.

Для постановки ПЦР в целях выявления и получения специфических фрагментов генома бактерий проводили реакцию с использованием 11 ПЦР-смесей, включающих олигонуклеотиды и гибридизационно-флуоресцентные пробы, позволяющие идентифицировать генетический материал микроорганизмов. Реакцию проводили с использованием фермента SmArtTaq-polimerase («АртБиоТех», Беларусь).

Анализ результатов амплификации в режиме реального времени ПЦР в целях выявления специфических фрагментов генома бактерий проводили с помощью программного обеспечения используемого прибора для амплификации с оптическим модулем (IQ5, Bio-Rad). Электрофоретическую детекцию продуктов амплификации осуществляли в 2% агарозном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием и визуализацией фрагментов ДНК в УФ-свете.

Для количественной оценки исследуемых микроорганизмов методом ПЦР использовали стандартные образцы (рекомбинантные плазмидные ДНК, содержащие специфические фрагменты геномов анализируемых бактерий) с рассчитанным содержанием количества копий геномных ДНК (ГЭ/мл).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием параметрических методов исследования, в том числе оценки достоверности (критерий Стьюдента). Выборочные параметры, приводимые в таблице, имеют следующие обозначения: m – средняя величина, δ – стандартное отклонение, p – достигнутый уровень статистической значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США, лицензия № AXXR012E839529FA).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа проб ДНК микроорганизмов носоглотки, выделенных от здоровых детей и пациентов с рецидивирующими отитами, методом количественной ПЦР в режиме реального времени получены показатели количественного состава микробиоты, которые представлены в таблице.

Результат количественной ПЦР носоглоточной микробиоты пациентов с рецидивирующими отитами и здоровых детей
Results of quantitative PCR of the nasopharyngeal microbiota in patients with recurrent otitis media and healthy children

Род микроорганизмов	Пациенты с РЭСО, n=25	Здоровые дети, n=25	p*
	Носоглотка $m \pm \delta^*$, (логарифм копий ГЭ/мл**)	Носоглотка $m \pm \delta^*$, (логарифм копий ГЭ/мл**)	
Staphylococcus spp.	$5,38 \pm 0,99^{***}$	$4,86 \pm 0,76$	$p < 0,05$
Enterobacteriaceae	$2,83 \pm 0,6$	$2,75 \pm 0,14$	$p > 0,05$
Bacteroides spp.	$3,73 \pm 0,78$	$3,25 \pm 0,48$	$p > 0,05$
Enterococcus spp.	$5,48 \pm 0,95$	$5,09 \pm 0,68$	$p > 0,05$
Lactobacillus spp.	$6,87 \pm 0,27^{***}$	$7,52 \pm 0,52$	$p < 0,05$
Streptococcus spp.	$5,99 \pm 0,97^{***}$	$4,48 \pm 0,74$	$p < 0,05$
Peptostreptococcus spp.	$7,99 \pm 0,72$	$8,08 \pm 0,30$	$p > 0,05$
Prevotella spp.	$4,47 \pm 0,86$	$5,19 \pm 0,73$	$p > 0,05$
Bifidobacterium spp.	$2,75 \pm 0,48^{***}$	$4,22 \pm 1,33$	$p < 0,05$
Fusobacterium spp.	$7,14 \pm 0,49$	$7,61 \pm 0,82$	$p > 0,05$
Veillonella spp.	$6,01 \pm 2,32^{***}$	$4,8 \pm 1,04$	$p < 0,05$

Примечания: * m – средняя величина, δ – стандартное отклонение, p – достигнутый уровень статистической значимости;
 ** ГЭ/мл – геномный эквивалент/миллилитр; *** статистически значимые различия с группой здоровых пациентов.

В результате сравнительного анализа количественных показателей для микроорганизмов, присутствующих в носоглотке здоровых детей и детей с рецидивирующими средними отитами, выявлено:

- комменсальные микроорганизмы, представленные *Bifidobacterium* spp., присутствуют в назофарингеальных мазках в значительно меньшем количестве у детей с РЭСО: показатели среднего значения (в log копий ГЭ/мл) составляют $2,75 \pm 0,48$ по сравнению со здоровыми лицами – $4,22 \pm 1,33$ ($p < 0,05$);
- снижение показателей количественного содержания комменсальных микроорганизмов, представленных *Lactobacillus* spp.: среднее значение (в log копий ГЭ/мл) составляет $6,87 \pm 0,27$ по сравнению с таковым показателем микрофлоры здоровых детей – $7,52 \pm 0,524$ ($p < 0,05$);
- повышенное содержание в микробиоте носоглотки детей с РЭСО условно-патогенных микроорганизмов, представленных *Streptococcus* spp.: среднее значение (в log копий ГЭ/мл) равно $5,99 \pm 0,97$ по сравнению со здоровыми лицами – $4,48 \pm 0,74$ ($p < 0,05$);
- условно-патогенные микроорганизмы, представленные *Veillonella* spp., выделены в пробах с отделяемым носоглотки в большем количестве у детей с РЭСО по сравнению со здоровыми лицами: среднее значение (в log копий ГЭ/мл) $6,01 \pm 2,32$ по сравнению с таковыми показателями для микрофлоры здоровых детей – $4,8 \pm 1,04$ ($p < 0,05$);
- превышение показателей количественного содержания условно-патогенных микроорганизмов, представленных *Staphylococcus* spp., в носоглоточной микрофлоре детей с РЭСО: среднее значение (в log копий ГЭ/мл) составляет $5,38 \pm 0,99$ по сравнению с таковыми показателями для микрофлоры здоровых детей – $4,86 \pm 0,76$ ($p < 0,05$);

- при анализе количественного состава микробиоты носоглотки прочих микроорганизмов: *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp. – не выявлено значимых отклонений средних значений показателей количественного содержания данных микроорганизмов у пациентов с РЭСО по сравнению с таковыми в микробиоте здоровых детей ($p > 0,05$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе полученных результатов количественного анализа микробиоты носоглотки пациентов с рецидивирующими экссудативными средними отитами выявлены изменения носоглоточного микробиоценоза, выражавшиеся в снижении количественного уровня основных компонентов защитной микробиоты (бифидо- и лактобактерии) и увеличении количественного уровня условно-патогенных бактерий (стрептококки и стафилококки):

1. Микроорганизмы, представленные *Bifidobacterium* spp., присутствуют в назофарингеальных пробах в меньшем количестве у детей с рецидивирующими экссудативными средними отитами: показатели среднего значения (ГЭ/мл) для носоглотки составляют $2,75 \pm 0,48$ по сравнению со здоровыми лицами – $4,22 \pm 1,33$ соответственно ($p < 0,05$).
2. Микроорганизмы рода *Lactobacillus* spp. выявлены в меньшем количестве в носоглоточной микробиоте детей с рецидивирующими экссудативными средними отитами: среднее значение (ГЭ/мл) составляет $6,87 \pm 0,27$ по сравнению с таковым показателем микрофлоры здоровых детей – $7,52 \pm 0,524$ ($p < 0,05$).
3. Микроорганизмы, представленные *Streptococcus* spp., выявлены в большем количестве в микробиоте носоглотки детей с рецидивирующими экссудативными средними отитами: среднее значение (ГЭ/мл) равно $5,99 \pm 0,97$ по сравнению со здоровыми лицами – $4,48 \pm 0,74$ соответственно ($p < 0,05$).
4. Микроорганизмы рода *Velionella* spp. у детей с рецидивирующими экссудативными средними отитами выделены в пробах с отделяемым носоглотки в большем количестве по сравнению со здоровыми лицами: среднее значение (ГЭ/мл) составляет $6,01 \pm 2,32$ по сравнению с таковыми показателями для микрофлоры здоровых детей – $4,8 \pm 1,04$ соответственно ($p < 0,05$).
5. Выявлено превышение показателей количественного содержания микроорганизмов, представленных *Staphylococcus* spp., у детей с рецидивирующими экссудативными средними (ГЭ/мл) отитами: среднее значение (ГЭ/мл) составляет $5,38 \pm 0,99$ по сравнению с таковыми показателями для микрофлоры здоровых детей – $4,86 \pm 0,76$ ($p < 0,05$).

Значимые различия в количественном соотношении различных штаммов микроорганизмов у здоровых детей и пациентов с рецидивирующими экссудативными средними отитами демонстрируют потенциальную роль микробиологического дисбаланса носоглотки в механизме транстубарного инфицирования среднего уха, что является перспективным в отношении разработки метода вторичной медицинской профилактики рецидивирования средних отитов у детей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Qingfu Xu, Steve Gill, Lei Xu. Comparative Analysis of Microbiome in Nasopharynx and Middle Ear in Young Children With Acute Otitis Media. *Frontiers of Genetics*. 2019;10:1176. DOI: 10.3389/fgene.2019.01176.
2. Derrien M., Alvarez A.-S. , Vos W.M. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends in Microbiology*. 2019;27(12):997–1010. DOI: 10.1016/j.tim.2019.08.001.
3. Savenko I.V., Boboshko M.Yu. Exudative otitis media: the main causes of development in childhood. Part I. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66;(4). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-32-38. (in Russian)
4. Thornton R.B., Hakansson A., Hood D.W. Panel 7 – Pathogenesis of otitis media – a review of the literature between 2015 and 2019. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;130:109838. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109838.
5. Korona-Glowniak I., Zychowski P., Siwiec R. Resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in children with acute otitis media – high risk of persistent colonization after treatment. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18:478. DOI: 10.1186/s12879-018-3398-9.
6. Walker R.E., Walker C.G., Camargo C.A. Nasal microbial composition and chronic otitis media with effusion: A case-control study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212473. DOI: 10.1371/journal.pone.0212473.
7. Shabalov N.P., Antsiferova E.S., Arsentiev V.G. *Pediatrician's Handbook*. 4th edition; 736 p. (in Russian)
8. Jörissen J., Broek M.F.L., Boeck I. Case-Control Microbiome Study of Chronic Otitis Media with Effusion in Children Points at *Streptococcus salivarius* as a Pathobiont-Inhibiting Species. *mSystems*. 2021;6(2):e00056-21. DOI: 10.1128/mSystems.00056-21.
9. Flynn M., Dooley J. The microbiome of the nasopharynx. *Journal of medical microbiology*. 2021;70(6):001368. DOI: 10.1099/jmm.0.001368.