

Н.Л. КУНЕЛЬСКАЯ, д.м.н., профессор, А.Ю. ИВОЙЛОВ, д.м.н., профессор, Е.В. ГАРОВ, д.м.н., Е.Е. ГАРОВА, М.С. КУЛАГИНА, О.А. КИСЕЛЕВА
Московский научно-практический центр оториноларингологии им. Л.И. Свержевского
Департамента здравоохранения Минздрава России

ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОГО НЕОСЛОЖНЕННОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Острый средний отит (ОСО) на сегодняшний день является одной из самых частых причин обращаемости за медицинской помощью среди взрослых, и особенно детей, являясь тем самым большой социально-экономической проблемой, пути решения которой чрезвычайно актуальны. Так, согласно последним данным, в мире регистрируется 709 млн новых случаев ОСО ежегодно, причем больше половины случаев приходится на детей младше 5 лет [1]. Считается, что 80% детей заболевает ОСО в первые 3 года жизни [2]. В России заболеваемость ОСО составляет 10 млн человек в год, что составляет 30% среди всех пациентов с заболеванием органа слуха [3].

Ключевые слова: острый средний отит, фармакотерапия, антибактериальные средства, дети, взрослые

В связи с этим наряду с классическими методами лечения (антибактериальная, противовоспалительная, симптоматическая терапия) перед учеными и врачами всех стран стоит задача поиска и разработки новых путей и схем лечения.

К видам фармакотерапии относятся: этиологическая, патогенетическая, симптоматическая, заместительная и профилактическая терапия [4]. В лечении любого заболевания врач прежде всего стремится воздействовать на все звенья развития патологического процесса, если это возможно, для достижения как можно более быстрого и максимального результата. Что касается ОСО, оториноларинголог может применять все виды лечения, за исключением заместительной терапии, для излечения пациента.

ОСО – острое воспаление слизистой оболочки барабанной полости, слуховой трубы и клеток сосцевидного отростка. Этиология его мультифакториальна и связана с анатомическими и патофизиологическими особенностями, включающими тесное взаимодействие между микробным агентом (источником инфекции), иммунной системой организма и исходным состоянием, микробным статусом, в частности структур среднего уха (слуховая труба, барабанная полость, клетки сосцевидного отростка), и носоглотки [1, 5]. Основными этиологическими агентами в развитии данного заболевания у детей и взрослых независимо от места проживания являются *Streptococcus pneumoniae* (40–50% случаев, серотипы 19F, 23F, 14, 6B, 6A, 19A, 9V), *Haemophilus influenzae* (30–40% случаев, в половине случаев высеиваются штаммы, продуцирующие β-лактамазу; штаммы нетипируемы) и *Moraxella catarrhalis* (10–15%, большая часть штаммов продуцирует β-лактамазу). Реже к ОСО приводят *Streptococcus* группы A (*Streptococcus*

pyogenes, в частности), *Staphylococcus aureus*, анаэробы, грамотрицательные палочки, другие микроорганизмы (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*, грибковые возбудители). В 10% случаев ОСО вызывают вирусы (респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, риновирус, вирус гриппа, цитомегаловирус), причем больше чем у 40% детей вирус-индуцированный ОСО сопровождается ко-инфицированием бактериальной инфекцией. В 20–30% случаев бактериальный патоген не выделяется [1, 2, 6, 7]. В последние годы укрепилось мнение, что вирусной инфекции принадлежит ключевая роль в развитии ОСО, в связи с чем проведен ряд рандомизированных контрольных исследований по целесообразности назначения противовирусных препаратов [8].

Прежде чем рассмотреть классическую схему развития ОСО, хотелось бы уделить внимание ключевым моментам. Как мы упоминали ранее, важную роль играет исходное состояние полости носа и носоглотки как у взрослых, так и у детей. Дети в силу анатомических особенностей (короткая, широкая, расположенная горизонтально слуховая труба является хорошим проводником для попадания инфекционного агента в полость среднего уха; наличие миксоидной ткани в полостях среднего уха) и несовершенства иммунной системы болеют чаще [1, 3, 5, 9, 10]. К группам риска, у которых ОСО может принять рецидивирующий затяжной характер и сопровождаться серьезными осложнениями, также относятся пациенты с аллергическими заболеваниями (аллергические риниты, атопические дерматиты, бронхиальная астма), сахарным диабетом, ожирением, аденоидными вегетациями, полипозом носа, курильщиками (активные и пассивные). Рядом исследований установлено, что у лиц, подверженных воздействию табачного дыма (включая детей), колонизация патогенными бактериями выше [5].

Ряд зарубежных авторов не исключают генетический фактор в развитии ОСО (не беря в рассмотрение детей с череп-

но-лицевыми аномалиями, болезнью Дауна, некоторые популяции Северной Америки и Австралии), хотя данные механизмы требуют дальнейшего изучения. Считается, что 40–70% случаев ОСО наследуемы и связаны с особенностями строения генов, ответственных за экспрессию мукопротеинов, продукцию слизи и особенности иммунного ответа на вторжение чужеродного агента [1, 5].

В классической картине ОСО патоген (бактериальный или вирусный) попадает на слизистую оболочку полости носа или глотки, выделяет эндотоксин на ее поверхности, тем самым запуская развитие воспалительного ответа иммунной системы, состоящего из сосудистой и клеточной фаз. Клетки слизистой оболочки (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки), вовлеченные в воспалительный процесс, выделяют последовательно медиаторы воспаления, запускают каскад арахидоновой кислоты, способствуют высвобождению свободных радикалов. Гистамин, брадикинин, простагландин E_2 , простагландин I_2 , лейкотриены расширяют мелкие сосуды микроциркуляторного русла, увеличивают их проницаемость. Также данные реакции активируют хемотаксис полиморфно-ядерных лейкоцитов, фагоцитоз, повышают секрецию гликопротеинов слизистой оболочки и продукцию других медиаторов воспаления [11]. Тем самым в зоне воспаления, в подэпителиальном слое слизистой оболочки, возникает отек, нарушается работа мерцательного эпителия верхних дыхательных путей, падают его защитные свойства, что способствует усилению адгезии патогена на поверхности слизистой оболочки и бактериальному обсеменению [9]. Учитывая, что воспаление не происходит локально, а затрагивает целиком верхние дыхательные пути, то наряду с нарушением носового дыхания наступает обтурация просвета слуховой трубы с развитием ее дисфункции. Нарушение функций слуховой трубы, в свою очередь, приводит к нарушению вентиляции полостей среднего уха, нарушению работы мерцательного эпителия барабанной полости, и очень скоро патоген попадает в полость среднего уха. За счет нарушения функции слуховой трубы в барабанной полости создается отрицательное давление, происходит трансудация межклеточной жидкости в ее просвет. Наличие сопутствующей патологии (особенно полости носа и носоглотки, дисфункция слуховой трубы), сопутствующей вирусной инфекции ВДП создает благоприятные условия для адгезии и колонизации бактерий и попадания их в полость среднего уха быстрыми темпами [1, 5]. В дальнейшем возможны различные исходы воспалительного процесса (нагноение экссудата вследствие инфильтрации слизистой оболочки лейкоцитами с расплавлением барабанной перепонки, формирование затянувшегося слизистого процесса и т. д.).

Основываясь на этапах патогенеза, в своем развитии ОСО проходит через 5 последовательных стадий: острого евстахиита, катарального воспаления, гнойную доперфоративную, постперфоративную, репаративную [12].

На начальных стадиях заболевания на первый план выступают местные симптомы, пациенты жалуются на ощущение заложенности в больном ухе, дискомфорт в нем, аутофонию, эпизоды кратковременной острой или ноющей боли. В дальнейшем боль в ухе нарастает, становится постоянной, острой,

ноющей, нестерпимой, усиливающейся при глотке или сморкании, как правило, данная жалоба превалирует над остальными. Появляется ощущение «переливания жидкости» в ухе, снижается слух на больное ухо. Могут присоединяться общие симптомы воспаления: головная боль, повышение температуры тела, слабость, озноб [1, 12].

У детей, особенно младше 2 лет, на первый план, как правило, выступают расстройство желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос), отказ от еды, сонливость, плаксивость, кашель, слабость, головная боль (иногда явления менингизма). Дети постарше активно жалуются на ушную боль [1, 13, 14].

Вышеуказанные жалобы могут сопровождаться симптомами острого ринита и/или фарингита, ОРЗ [2].

■ В классической картине ОСО патоген (бактериальный или вирусный) попадает на слизистую оболочку полости носа или глотки, выделяет эндотоксин на ее поверхности, тем самым запуская развитие воспалительного ответа иммунной системы, состоящего из сосудистой и клеточной фаз

Для диагностики ОСО, помимо сбора жалоб и анамнеза заболевания и жизни, проводят стандартный осмотр лор-органов, обязательно использование отомикроскопии. В зависимости от стадии заболевания ото(микро)скопическая картина будет различной: на стадии острого евстахиита барабанная перепонка будет втянутой, световой конус укорочен, может определяться инъекция сосудов по рукоятке молотка; на следующей стадии (катарального воспаления) – барабанная перепонка резко втянута, гиперемирована, за ней визуализируется жидкий, прозрачный экссудат; в дальнейшем барабанная перепонка мутнеет, становится отечной, выбухает в просвет наружного слухового прохода, пульсирует за счет отека слизистой оболочки барабанной полости; на четвертой стадии визуализируется дефект барабанной перепонки различного диаметра, через который в наружный слуховой проход поступает гнойное отделяемое, определяется «пульсирующий рефлекс»; в репаративной стадии реактивные явления, как правило, стихают, диагностируется дефект с эпидермизирующимися или гранулирующими краями.

Также для дополнительной диагностики в зависимости от стадии применяют тимпанометрию, тональную пороговую аудиометрию, акустическую рефлексометрию, камертональное исследование [1, 2, 14]. Проведение рентгенологического исследования при неосложненном ОСО нецелесообразно [13]. Пневматическая отоскопия проводится преимущественно у детей на всех стадиях заболевания и считается золотым стандартом в диагностике в ряде стран (США, Италия, Канада, Франция, Германия, Израиль, Англия, Финляндия, Швеция) [1, 2, 6, 13]. Чувствительность и специфичность отдельных методов (пневматическая отоскопия, тимпанометрия, акустическая рефлексометрия) в ряде случаев достигает 90% [2, 6].

Некоторые зарубежные национальные руководства и коллеги рекомендуют проведение тимпаноцентеза для забора воспалительной жидкости на исследование (флора, чувствительность к антибактериальным препаратам), однако проведение всем пациентам это невозможно в связи с длительностью исследования и болезненностью процедуры. Поэтому проводят данную манипуляцию только новорожденным (моложе 6 нед.), иммуносупрессированным пациентам, пациентам с осложненными или рецидивирующими формами ОСО [2, 13, 14]. Длительность заболевания, по данным Американского национального института глухоты и других коммуникативных расстройств, составляет от 3 до 6 нед. [10].

Лечение ОСО должно быть комплексным, своевременным и направлено на все звенья развития патологического процесса: эрадикация возбудителя (этиотропная терапия), нормализация функции слуховой трубы (патогенетическая терапия), ликвидация сопутствующих воспалению жалоб (симптоматическая).

■ В своем развитии ОСО проходит через 5 последовательных стадий: острого евстахиита, катарального воспаления, гнойную доперфоративную, постперфоративную, репаративную

Вопрос назначения антибактериальной терапии до сих пор остается широко обсуждаемым. Согласно данным нескольких метаанализов, около 80% детей, а в России 20% пациентов с пневмококковым экссудатом, 50% – с гемофильным экссудатом выздоравливают спонтанно, без назначения этиотропного лечения в течение 2–14 дней, поэтому назначение подобной терапии не должно быть рутинным [1, 2, 15, 16]. У взрослых проведение общей антибактериальной терапии на первых двух стадиях ОСО также нецелесообразно, на третьей стадии показано проведение местной антибактериальной терапии в виде ушных капель и наблюдательная тактика в течение 24–72 ч. И только в случае отсутствия эффективности лечения проводится парацентез и назначаются препараты общего действия.

Многочисленные исследования доказали, что тактика наблюдения и отложенная антибактериальная терапия не влияют на эффективность лечения, но сокращают стоимость лечения и предотвращают развитие антибиотикорезистентности [6, 14, 17, 18].

Однако антибактериальная терапия общего действия должна быть начата как можно раньше, в т. ч. и на первых двух стадиях заболевания, у детей младше 6 мес. с двусторонним или односторонним ОСО с выраженными клиническими проявлениями (длительная нестерпимая боль, фебрильная температура тела), у детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет с двусторонним ОСО, также у пациентов с неясным диагнозом, с сопутствующей хронической патологией, ослабленным иммунитетом, пациентов со спонтанной отореей [1, 2, 6, 13, 14, 15] и незамедлительно у всех пациентов на четвертой (перфоративной) стадии.

Рутинное назначение антибиотиков при ОСО варьирует от 31% в Голландии до 98% в США и Австралии [1, 15].

Как правило, выбор антибиотика осуществляется эмпирически с учетом спектра типичных возбудителей. Однако в связи с широким применением данных препаратов все большее значение приобретает антибиотикорезистентность основных патогенов. Согласно обобщенным данным по 27 европейским странам, опубликованным Европейским центром за контролем и профилактикой болезней в 2011 г., 8,8% штаммов *S.pneumoniae* нечувствительны, а 0,02% резистентны к пенициллину, 14,6% и 14,1% штаммов *S.pneumoniae* оказались нечувствительны и резистентны соответственно к макролидам, 5,8% штаммов оказались нечувствительны и к обоим препаратам. В свою очередь, 13% штаммов *H.influenzae* оказались устойчивы к амоксициллин/клавуланату [1]. Согласно данным многоцентрового проспективного исследования наших ученых, за 10 лет (с 1999 по 2009 г.) количество резистентных штаммов *S.pneumoniae* к пенициллинам составило 11%, цефтриаксону 12,9%, амоксициллину 0,4%, устойчивость пневмококков к макролидам составила 6–8%. Наибольшая активность была отмечена у респираторных фторхинолонов (100%) [19]. Что касается резистентности *H.influenzae* к ампициллину в России, то существуют отдельные локальные исследования в детских коллективах, в которых резистентность составила от 2,1 до 13% [20, 21].

На сегодняшний день препаратом стартовой терапии в лечении ОСО у взрослых и детей во всем мире является амоксициллин, при условии, что пациент не получал антибактериальной терапии в предшествующий месяц [1, 2, 6, 13, 14, 17, 22]. Этот препарат относительно безопасен, хорошо переносится и активен в отношении основных возбудителей ОСО. В нашей стране применяются следующие дозировки: для взрослых и детей старше 10 лет – по 500 мг 3 раза в день в течение 5–7 дней, для детей младше 10 лет – по 30–60 мг/кг в день, кратность приема 2–3 раза в день [23]. Согласно иностранным стандартам, дозировка антибактериальных препаратов превышает отечественные стандарты в 1,5–2 раза (40–50 мг/кг в день). Курс лечения составляет от 5 до 10 дней, причем максимальный срок антибактериальной терапии рекомендован для детей младше 2 лет [2, 6, 22]. Назначение антибактериальной терапии у детей приводит к быстрому закрытию сформировавшейся перфорации, а также к уменьшению риска развития двустороннего ОСО [17].

Удобен для применения, особенно в детской практике, препарат Амосин® (амоксициллин) российского производителя ОАО «Синтез». Амосин® выпускается не только в таблетках и капсулах, но и в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь в однократных пакетах саше, что позволяет более точно дозировать препарат детям. Данная форма проста в приготовлении и удобна в применении: готовую суспензию не требуется хранить в холодильнике, она оптимальна для дозирования в зависимости от массы тела ребенка, легко растворяется, приятна на вкус.

При неэффективности приема амоксициллина в течение 48–72 ч пациентам с тяжелой сопутствующей соматической патологией препаратом выбора должен стать амоксициллин-

клавуланат [2, 6, 13, 14, 22]. Первый российский амоксициллин-клавуланат Арлет® (ОАО «Синтез», г. Курган) выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой. Дозировка составляет либо 500 мг амоксициллина (в форме тригидрата) и 125 мг клавулановой кислоты (в форме калиевой соли), либо 875 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты. Продолжительность лечения – до 10 дней [23].

К препаратам второй линии относятся цефалоспорины III–IV поколения, показанием к их выбору относятся тяжелые и осложненные формы ОСО, неэффективность препаратов первой линии, а также предшествующий курс амоксициллина, амоксициллина-клавуланата, ампициллина, поскольку в последнем случае увеличивается вероятность выделения микрофлоры, продуцирующей β -лактамазы [2, 6, 13, 22]. Длительность лечения 5–10 дней [23].

При наличии аллергии на бета-лактамы антибиотики препаратами выбора являются респираторные фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) и макролиды (кларитромицин). Их преимуществом прежде всего является хорошая активность в отношении основных возбудителей ОСО, безопасность и хорошая биодоступность. Однако следует помнить, что фторхинолоны в детском возрасте противопоказаны!

Также при назначении антибактериальной терапии у детей необходимо помнить о возможном вреде: на каждые 14 детей, получающих антибактериальную терапию, приходится 1 ребенок с побочными эффектами (диарея, тошнота, рвота). Чаще побочные эффекты у детей встречаются при

приеме амоксициллин-клавуланата, нежели при приеме цефтриаксона, азитромицина [17].

На всех этапах развития ОСО (кроме последнего) целесообразно назначение местной антибактериальной терапии, представленной на отечественном рынке широким спектром различных ушных капель. Необходимо помнить, что большая их часть содержит в своем составе ототоксичные компоненты (Софрадекс, Полидекса), поэтому назначать их следует аккуратно, только при отсутствии перфорации барабанной перепонки. При наличии дефекта последней применяются капли, содержащие в своем составе респираторные фторхинолоны или ансамицины.

В качестве патогенетической терапии назначаются деконгестанты и препараты кортикостероидной группы. Цель применения первых: уменьшение отека слизистой оболочки полости носа, носоглотки, устья слуховой трубы за счет сокращения стенок микрососудистого русла, цель вторых – уменьшить воспаление слизистой оболочки слуховой трубы и барабанной полости, снижая активность фосфолипазы A_2 , которая непосредственно инициирует запуск каскада арахидоновой кислоты и высвобождение основных медиаторов воспаления [11]. Кортикостероиды уменьшают экссудацию жидкости, не влияя на функцию мерцательного эпителия, хотя в отдельных исследованиях действие их сравнимо с эффектом плацебо [2, 6, 24]. Деконгестанты назначаются в виде спрея, капель или аппликаций. Препараты кортикостероидной группы применяются в виде растворов для катетеризаций (нельзя использовать суспензию!).

Арлет®

Производство ОАО «Синтез» г. Курган

Арлет® – первый отечественный таблетированный амоксициллин/клавуланат



Дозировки и формы выпуска:

*Арлет 500 мг амоксициллина/125 мг
клавулановой кислоты №14 таб. н/о*

*Арлет 875 мг амоксициллина/125 мг
клавулановой кислоты №14 таб. н/о*

Это бед – один Арлет!

Эксклюзивный поставщик препарата *Арлет®* - ООО «ПОЛЛО» (3522) 46-26-13, 46-34-31 torg@pollo.ru

Ранее активно назначались препараты антигистаминового ряда для уменьшения отека слизистой оболочки, однако рядом исследований была установлена неэффективность применения данной группы лекарственных средств. Несмотря на то что в комбинации вместе с деконгестантами они сокращают длительность заболевания, повышается частота развития побочных эффектов. Также назначение антигистаминных препаратов усиливает экссудативный процесс в барабанной полости [2, 6, 24, 25]. Для улучшения состояния слизистой оболочки полости носа и носоглотки, функционирования слуховой трубы зарубежные коллеги предлагают использовать препараты морской воды или физиологический раствор [6].

Ввиду того, что основной жалобой пациентов является боль разной степени выраженности, то и терапия с первых дней должна быть направлена на ликвидацию этого симптома. Препаратами первой линии являются неопиоидные средства центрального действия, парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства [2, 6]. Данные препараты обладают анальгезирующим и жаропонижающим действием за счет нарушения образования простагландинов E_2 и I_2 , и, как следствие, уменьшения влияния брадикинина на болевые рецепторы, снижения температуры за счет влияния на терморегуляторный центр в гипоталамусе [11, 23]. НПВС обладают также выраженным противовоспалительным эффектом. Учитывая, что действие данных препаратов наступает не раньше 1 часа после приема, целесообразно назначение местных анестетиков для ускорения анальгезирующего эффекта. С этой целью в ряде ушных капель содержится лидокаин.

К дополнительным симптоматическим средствам относятся секреторегуляторы и муколитики, назначаемые для разрешения экссудативного процесса внутрь, а также в виде местной терапии.

При наличии у пациента симптомов ОРЗ ряд зарубежных коллег рекомендуют назначение противовирусных препаратов. Так, назначение озельтамивира в первые 12 ч от начала заболевания снижает частоту развития ОСО на 85% [7].

Установлена роль гастроэзофагеального рефлюкса в развитии рецидивирующих форм ОСО, и несмотря на то, что ряд исследователей настаивают на необходимости назначения антирефлюксной терапии, эффективность ее у пациентов с ОСО до сих пор не доказана [5].

Дополнительно на пятой репаративной стадии, пациентам назначают препараты, ускоряющие закрытие дефекта барабанной перепонки – репаранты – местно или внутрь. Хороший эффект оказывают курсы лазеротерапии.

Учитывая то, что ни один из способов лечения не является универсальным, ученые всего мира совершенствуют существующие виды и находят новые. Так, идут разработки препаратов альтернативной доставки антибактериальных и противовоспалительных препаратов в полость среднего уха, например путем химической проницаемости или с помощью использования магнитных микроносителей через толщу барабанной перепонки [1].

Таким образом, на сегодняшний день определен следующий стандарт лечения: использование симптоматических средств (анальгетиков и антипиретиков в первую очередь) без назначения антибактериальных препаратов общего действия при легких формах ОСО [1]. Далее необходимо наблюдение в течение 2–3 дней после назначенного лечения для оценки его эффективности и при отсутствии эффекта или появлении признаков осложнения ОСО – назначение антибактериальной терапии [18, 22].

В качестве профилактической терапии в стандартах зарубежных стран, в частности США и Канаде, проводятся вакцинации всем детям согласно графику прививок конъюгированной пневмококковой вакциной (PCV7) [13]. Применение данной вакцины уменьшило частоту развития ОСО пневмококкового генеза, в т. ч. его тяжелых и рецидивирующих форм. Так, среди детей первых 2 лет жизни частота ОСО сократилась на 43%, на 42% уменьшилась частота назначения антибактериальной терапии [1, 17]. Но наряду с этим постепенно растет число пациентов с осложненным ОСО (с клиникой мастоидита или внутричерепных осложнений), которые ранее были вакцинированы PCV7 [1]. В отечественных прививочных календарях рекомендована вакцинация для профилактики пневмококковой инфекции детям в 2 года.

Таким образом, ОСО является мультифакториальным заболеванием, и подход к его лечению должен быть комплексным, действующим на все звенья патологического процесса. Терапия должна быть адекватной и своевременной для предотвращения развития осложнений и перехода заболевания в хроническую форму. Также актуальным становится разработка новых форм и видов лечения. Широкое применение вакцинации остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Qureishi A. et al. Update on otitis media – prevention and treatment. *Infect Drug Resist*, 2014, 7: 15-24.
2. Ramakrishnan K. et al. Diagnosis and treatment of Otitis Media. *Am Fam Physician*, 2007, 76 (11): 1650-1658.
3. Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Гл. 11: 565-571.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М.: Новая Волна, 2005.
5. Coticchia J.M. et al. New paradigms in the pathogenesis of otitis media in children. *Front Pediatr*, 2013, 1: 52.
6. Marchisio P. et al. Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2010, 74: 1209-1216.
7. Coker T.R. et al. Diagnosis, microbial epidemiology and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA*, 2010, 304 (19): 2161-2169.
8. Heinonen S. et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2010, 51 (8): 887-894.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.