doi: 10.17116/otorino201782284-89

Острый средний отит у детей: этиология и проблемы антибактериальной терапии

К.м.н. И.Н. ПРОТАСОВА[1, 2], к.б.н., доц. О.В. ПЕРЬЯНОВА[1, 2], ст. препод. Т.С. ПОДГРУШНАЯ[1]

[1]Кафедра микробиологии им. доц. Б.М. Зельмановича (руководитель — к.б.н., доц. О.В. Перьянова); [2]Российско-японский центр микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний (руководитель — к.б.н., доц. О.В. Перьянова) Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия, 660022

Цель обзора — обобщение имеющихся данных литературы об этиологии острого среднего отита у детей, роли биопленок в развитии заболевания, чувствительности основных возбудителей к антибактериальным препаратам. Представлены международные рекомендации по антимикробной терапии, а также практические рекомендации по профилактике острого отита у детей.

Ключевые слова: дети, острый средний отит, Streptococcus pneumoniae, резистентность, антибактериальная терапия.

Acute otitis media in the children: etiology and the problems of antibacterial therapy

I.N. PROTASOVA[1, 2], O.V. PER'YANOVA[1, 2], T.S. PODGRUSHNAYA[1]

[1]V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Krasnoyarsk, Russia, 660022; [2]Russian-Japanese Centre of Microbiology, Metagenomics and Infectious Diseases of V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Krasnoyarsk, Russia, 660022

The objective of the present review was to summarize the currently available literature data on etiology of acute otitis media in the children, the role of biofilms in the development of this pathology, and sensitivity of its principal causative factors to various antibiotic medications. The secondary objective was to elaborate the practical guidelines for the prevention of acute otitis media in the children.

Keywords: acute otitis media, children, causative factors, Streptococcus pneumoniae, resistance, antibacterial therapy.

Острый средний отит (ОСО) — одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний среди детей младше 7 лет.

Острым средним отитом заболевает 709 млн детей ежегодно; в 51% случаев это дети до 5 лет [1]. Частота хронического гнойного отита составляет 4,76%, т.е. 31 млн случаев, приблизительно пятая часть которых — у детей до 5 лет. Частота нарушений слуха, обусловленных ОСО, составляет 30,82 на 10 тыс. населения; в 21 тыс. случаев осложнения ОСО (менингит, абсцесс головного мозга) приводят к летальному исходу [1].

Этиология

ОСО является полиэтиологичным заболеванием, как правило, возникающим на фоне острой респираторной вирусной инфекции [2—7]. Вирусы не только являются непосредственными возбудителями отита, но и способствуют присоединению бактериальной инфекции, ухудшая клиническое течение заболевания [3, 6]. Доказано, что вирусы способствуют адгезии бактерий и колонизации ими эпителиальных клеток, в результате чего нарушается мукоцилиарный клиренс и местная иммунная защита слизистой носоглотки и евстахиевой трубы [3]. Это приводит к дисфункции и/или обструкции слуховой трубы, возникновению отрицательного давления в полости среднего уха, проникновению в нее микроорганизмов и развитию воспалительного процесса [3].

Наибольшее этиологическое значение при ОСО имеют вирус гриппа А, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), риновирусы и аденовирусы [3, 4, 6, 7]. При гриппе А ОСО развивается у $^1/_3$—$^2/_3$ детей [3, 6]. Доказано, что под действием нейраминидазы данного вируса происходит, в том числе, повышение адгезивности и инвазивности *Streptococcus pneumoniae* в евстахиевой трубе и среднем ухе, т.е. суперинфекция вирусом гриппа и пневмококком индуцирует высокую бактериальную нагрузку с исходом в бактериальную инфекцию [2].

РСВ способствует развитию отита у детей младшего возраста (3—18 мес), как правило на фоне острого бронхиолита. Доказано, что данный вирус значительно повышает экспрессию ИЛ-6 и ИЛ-8 — основных провоспалительных цитокинов, участвующих в иммунном ответе на пневмококковую инфекцию; это косвенно подтверждает участие *S. pneumoniae* в развитии воспалительного процес-

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: ovsyanka802@gmail.com

са [3]. Некоторые авторы считают РСВ основным этиологическим фактором среднего отита [4].

Об ототропности аденовирусов и риновирусов свидетельствует их частое обнаружение в отделяемом среднего уха больных детей при недостаточной эффективности проводимой антибактериальной терапии. В экспериментах на животных был обнаружен синергизм аденовируса 1-го типа и нетипируемой *Haemophilus influenzae* [5]. Аденовирусная инфекция способствует проникновению бактерий в полость среднего уха вследствие воспалительных изменений в евстахиевой трубе и нарушения ее функции, возможно, являясь фактором риска развития пневмококкового отита [5].

Другие вирусы, поражающие верхние дыхательные пути, также могут участвовать в развитии ОСО. Так, при острых респираторных заболеваниях, вызванных вирусами парагриппа типов 1, 2, 3 и некоторыми энтеровирусами, в течение четырех недель после перенесенной инфекции приблизительно у 1/3 детей развивается острый отит [6, 7]. Вышесказанное справедливо и для коронавирусов 229E, OC43, NL63 [3, 8]. Бокавирус человека, выявляемый в дыхательных путях здоровых детей, был обнаружен и в отделяемом среднего уха детей, страдающих ОСО. Данный вирус способствует утяжелению клинического течения ОСО и увеличению длительности заболевания [3, 9].

Однако по мнению некоторых авторов этиологическая роль вирусов при ОСО является спорной, и обнаружение их нуклеиновых кислот в жидкости среднего уха требует внимательной и осторожной интерпретации [10]. Это относится, прежде всего, к рино- и аденовирусам, энтеровирусам и бокавирусам, часто обнаруживаемым в носоглотке детей, не имеющих симптомов отита, и, возможно, способным к персистенции. В то же время для РСВ, вируса гриппа и коронавирусов это не характерно [10]. Противоречия в оценке значимости вирусов связаны с данными исследований, согласно которым возможно попадание носоглоточного секрета в полость среднего уха в норме через евстахиеву трубу во время жевания и глотания [11]. Среди бактериальных возбудителей ОСО ведущими являются условно-патогенные микроорганизмы — представители нормофлоры: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [4]. При этом в некоторых странах на фоне широкого применения пневмококковых вакцин отмечается снижение частоты пневмококкового отита до 23—31% и возрастание этиологической роли *H. influenzae* (56—57% случаев ОСО у детей) [12]. Спектр серотипов *S. pneumoniae*, вызывающих острый отит, зависит от состава применяемых в данном регионе вакцин: как правило, при введении в программу иммунизации новой пневмококковой вакцины отмечается резкое снижение частоты отита, вызываемого «вакцинными» штаммами пневмококка с последующим постепенным увеличением частоты отита, вызываемого «невакцинными» серотипами (в том числе обладающими множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам) [4, 12, 14].

Также этиологическое значение имеют *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus* spp. [4, 15].

В последнее десятилетие особое внимание уделяется медленнорастущему грамположительному микроорганизму *Alloiococcus otitidis*; ряд авторов рассматривает его в качестве основного возбудителя отита у детей [15, 18]. Несмотря на обнаружение данного микроорганизма в отделяемом среднего уха у детей с ОСО (главным образом на стадии перфорации), вопрос о патогенности данного микроорганизма остается дискутабельным [16, 17]. С одной стороны, ряд исследований свидетельствует о выделении *A. otitidis* из среднего уха при тимпаноцентезе в отсутствие других патогенов, а также способности возбудителя индуцировать воспалительный ответ (уровни ИЛ-8, ИЛ-1-β и ИЛ-6 у *A. otitidis*-положительных пациентов соответствовали таковым у больных со средним отитом пневмококковой этиологии) [15, 18]. С другой стороны, *A. otitidis* был выделен из наружного слухового прохода 14—83% здоровых добровольцев [16]. Некоторые авторы полагают, что данный микроорганизм присоединяется вторично после перфорации барабанной перепонки, а обнаружение его при тимпаноцентезе, возможно, свидетельствует о контаминации образца [18]. Таким образом, этиологическая роль *A. otitidis* остается до конца не выясненной.

Биопленки

Как правило, бактерии возбудители ОСО находятся на поверхности слизистой оболочки в виде микробных сообществ — биопленок. Биопленка представляет собой мощный барьер, трудно удаляемый механически и не проницаемый для клеточных эффекторов иммунитета [19]. Предполагают, что в значительной степени образованию биопленки способствуют тимпаностомические трубки.

По сравнению с планктонными формами бактерий, микроорганизмы в составе биопленки характеризуются более медленным ростом, различиями в транскриптоме, а также высокой частотой генетических рекомбинаций, направленных на повышение способности бактерий к персистированию. Возбудители, образовавшие биопленку, отличаются повышенной устойчивостью не только к факторам иммунной защиты, но и к антибактериальным препаратам (в том числе за счет сниженного метаболизма и низкой скорости деления) [19, 20]. Доказано наличие бактериальных биопленок на слизистой оболочке среднего уха у детей с хроническим и рецидивирующим средним отитом [20].

Так, клинические изоляты *H. influenzae* способны формировать биопленки в среднем ухе шиншилл в течение 5 дней после инокуляции в полость среднего уха [21]. Для гемофильной палочки в составе биопленки характерны определенные структурные и метаболические особенности: изменение липоолигосахарида клеточной стенки (эндотоксина) в результате сиализации; присутствие в экзополисахаридном матриксе биопленки белков наружной мебраны, пилина IV типа [21].

У пневмококков образованию биопленки способствуют холинсвязывающие белки (cbp), связывающие остатки холина в тейхоевых кислотах клеточной стенки [22]. В экспериментах с инкубацией *S. pneumoniae* в присутствии высоких концентраций холина или этаноламина, при одновременном ингибировании или удалении холинсвязывающих белков с поверхности микробных клеток наблюдалось значительное снижение пленкообразования [22]. Также важна роль нейраминидазы (NanA), которая высвобождает терминальные остатки сиаловой кислоты из гликоконъюгатов, способствуя формированию биопленки [23]. Обсуждается также патогенетическая роль серин-богатого повторяющегося белка PsrP пневмококков, способного вызывать формирование агрегатов бактерий в носоглотке и легких инфицированных

мышей [24]. У бескапсульных штаммов пневмококков образованию биопленок способствуют также пневмококковая гидролаза LytA (главный аутолизин), LytB (глюкозаминидаза, участвующая в сепарации дочерних клеток) и LytC (лизоцим, действующий как аутолизин при 30 °С) [25].

M. catarrhalis также способна образовывать биопленки, при этом основное значение имеют поверхностные адгезины (UpsA) и гемагглютинин/JgD-связывающий протеин (hag/MID) [26].

Кроме того, могут иметь место полимикробные биопленки, образованные одновременно двумя — *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis,* или даже тремя — *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и *H. influenzae* — микроорганизмами [27]. В таких случаях возникают значительные трудности в проведении антибактериальной терапии ввиду различной чувствительности возбудителей к антимикробным препаратам.

Антибактериальная терапия

В ряде случаев этиотропная терапия ОСО представляет значительные трудности, связанные в первую очередь с ростом резистентности основных возбудителей данного заболевания к антимикробным препаратам. По данным зарубежных исследователей, от 30 до 60% пневмококков, выделенных от больных с ОСО, являются мультирезистентными [28].

Резистентность *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам обусловлена несколькими механизмами: изменением структуры пенициллинсвязывающих белков за счет модификации генов *pbp2x*, *pbp1a* и *pbp2b* (устойчивость к β-лактамам), метилированием рибосом при наличии генов *erm* (устойчивость к макролидам, а также линкозамидам и стрептограмину), макролидным эффлюксом (гены *mef*); защитой рибосом с помощью белка tetM, способствующего отщеплению тетрациклина от 30S субъединицы рибосом по ГТФ-зависимому пути (ген *tetM*) [29].

В отношении *H. influenzae* доказано, что многие штаммы способны продуцировать β-лактамазы; по этой причине ингибиторозащищенные пенициллины являются препаратами выбора при ОСО у детей. Устойчивость *H. influenzae* к цефалоспоринам связана с изменениями структуры пенициллинсвязывающего белка 3 (pbp3), кодируемого геном *ftsl.* Кроме того, у гемофильной палочки может наблюдаться резистентность к ципрофлоксацину, тетрациклину, хлорамфениколу и триметопримсульфаметоксазолу [30].

В некоторых странах процент мультирезистентных *H. influenzae* достигает 50—70% [28]; в то же время в России устойчивость данного возбудителя к антибактериальным препаратам невысока (доля штаммов, нечувствительных к амоксициллину, составила 3,8%, к кларитромицину — 0,5%) [31].

M. catarrhalis в большинстве случаев (63—98%) также обладает способностью продуцировать β-лактамазы, следствием этого является резистентность к амоксициллину. Чувствительность к цефалоспоринам у данных бактерий, как правило, остается высокой [32].

Еще одной причиной неэффективности антибактериальной терапии является формирование биопленок. Доказано, что бактерии, находящиеся в составе биопленок, в 1000 раз устойчивее к антибиотикам, чем те же бактерии в планктонной форме [21].

Следовательно, при системном применении антибиотиков особенно важным является вопрос о концентрации препарата, достаточной для эрадикации биопленки. По данным K. Belfield и соавт. [33], наивысшие концентрации антибиотиков в среднем ухе (при пероральном применении) достигают 46,2×МПК в отношении *S. pneumoniae*, 31,2×МПК — *H. influenzae*, 33,2×МПК — *M. catarralis*, 8,3×МПК — *S. aureus*, т.е. тысячекратного превышения МПК, необходимого для разрушения биопленки, не происходит [33].

Данные литературы, касающиеся активности антибиотиков в отношении биопленок пневмококка, неоднозначны. Так, по данным R. Budhani и J. Struthers [34], биопленки, образованные пенициллинчувствительными штаммами *S. pneumoniae*, *in vitro* не обнаруживали устойчивости к бензилпенициллину, ампициллину, амоксициллин-клавулановой кислоте и цефуроксиму. Другие исследователи утверждали, что амоксициллин, эритромицин и левофлоксацин в концентрациях, превышающих МПК, менее активны в отношении биопленок пневмококков, чем в отношении планктонных форм [35], а цефдиторен (оральный цефалоспорин III поколения) более эффективно подавляет пленкообразование, чем амоксициллин-клавулановая кислота [36].Также была доказана высокая активность «тканевых антибиотиков» макролидов в отношении биопленок при отите и заболеваниях дыхательных путей [37]. Вместе с тем назначение антибиотиков при ОСО у детей не всегда является необходимым: данные рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что в экономически развитых странах при остром отите, как правило, улучшение наступает при отсутствии антибактериальной терапии [38].

Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии и Американской академии семейных врачей (2013), терапия острого отита у детей проводится по следующим принципам:

Начальный этап:

1. Обезболивание.

2. Антибактериальная терапия:

— детям в возрасте 6 мес и старше с отореей, умеренным или тяжелым болевым синдромом продолжительностью 48 ч и более или подъемом температуры до 39 °С и выше — в течение 10 дней;

— детям в возрасте 6—23 мес с двусторонним ОСО без тяжелых клинических симптомов (без умеренной или тяжелой оталгии, или оталгии в течение 48 ч и более, или температуры тела 39 °С и более) — в течение 10 дней;

— детям в возрасте 6—23 мес с односторонним ОСО без тяжелых клинических симптомов (слабая оталгия продолжительностью менее 48 ч, температура тела менее 39 °С) — наблюдение; при сохраняющихся в течение 48—72 ч симптомах или ухудшении — антибиотикотерапия в течение 10 дней;

— детям в возрасте старше 2 лет с ОСО без тяжелых клинических симптомов (слабая оталгия продолжительностью менее 48 ч, температура тела менее 39 °С) — наблюдение; при сохраняющихся в течение 48—72 ч симптомах или ухудшении — антибиотикотерапия в течение 5—7 дней [39].

Препараты первого выбора [39]:

— амоксициллин перорально — 80—90 мг/кг в сутки в 2 приема;

— амоксициллин/клавуланат перорально — 90 мг/кг амоксициллина и 6,4 мг/кг клавулановой кислоты в сутки в 2 приема (если ребенок получал амоксициллин в течение предыдущих 30 дней или диагностирован отит в сочетании конъюнктивитом, а также в случае, если ребенок уже получал амоксициллин без эффекта);

— при аллергии на пенициллин — пероральные цефалоспорины: цефдинир 14 мг/кг в сутки в 1—2 приема или цефуроксим 30 мг/кг в сутки в 2 приема, или цефподоксим 10 мг/кг в сутки в 2 приема; или цефтриаксон 50 мг/кг в сутки в/м или в/в 1—3 дня, не превышая 1 г в сутки).

Сохраняющиеся симптомы [39]:

— при сохранении симптомов ОСО в течение 48—72 ч — начать антибактериальную терапию (если до этого не назначалась) или сменить антибиотик;

— если симптомы сохраняются, несмотря на проводимую антибактериальную терапию — рассмотреть вопрос о парентеральном назначении цефтриаксона, клиндамицина или тимпаноцентезе.

Препараты, назначаемые при отсутствии эффекта от проводимой антибактериальной терапии в течение 48—72 ч:

— если начинали с амоксициллина — то амоксициллин/клавуланат (90 мг/кг амоксициллина и 6,4 мг/кг в сутки клавулановой кислоты в два приема);

— если начинали с амоксициллин/клавуланата или пероральных цефалоспоринов — то цефтриаксон 50 мг/кг в сутки в/м или внутривенно 1—3 дня, не превышая 1 г в сутки, или клиндамицин 30—40 мг/кг в сутки в 3 приема (при необходимости — в сочетании с другим цефалоспорином III поколения) [39].

Практические рекомендации по антибактериальной терапии ОСО в Европейских странах [42—44] не имеют принципиальных отличий в выборе стартового препарата, но допускают использование макролидов (кларитромицин, азитромицин [44], пристинамицин [43]) и триметоприм/сульфаметоксазола [44] при аллергии на амоксициллин и цефалоспорины. Несмотря на ряд преимуществ (низкий процент побочных эффектов, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, нормализация мукоцилиарного клиренса [37]), макролиды в зарубежных рекомендациях не рассматриваются в качестве препаратов первого выбора из-за высокого уровня резистентности к ним *S. pneumoniae* — основного отитассоциированного патогена [40]. При этом некоторые авторы рекомендуют использовать современные макролиды (кларитромицин) при сохранении симптомов отита на фоне терапии амоксициллином, учитывая их более высокую эффективностьв отношении *H. influenzae* [37]. Российские авторы, напротив, рассматривают макролиды (кларитромицин, азитромицин) в качестве препаратов выбора при лечении ОСО [41].

В качестве профилактических мероприятий в отношении острого отита у детей рекомендуется следующее:

— необходима вакцинопрофилактика гриппа у детей (интраназальное применение живой гриппозной вакцины снижает заболеваемость ОСО на 12,4% в возрастной группе от 6 мес до 6 лет [3, 4, 42]);

— целесообразно проведение специфической профилактики пневмококковой и гемофильной инфекции, в особенности у недоношенных детей и детей с сопутствующей патологией [3, 4];

— коррекция образа жизни ребенка: грудное вскармливание не менее 6 мес, отказ от использования пустышек, запрет на курение в помещении, где находится ребенок [4];

— при ОСО у детей в случаях, когда нарушена целостность барабанной перепонки или показан тимпаноцентез, необходимо проведение бактериологического исследования до начала антимикробной терапии с целью максимально быстрого выявления резистентных возбудителей [42].

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Bavcar A, Grasso D, Barbiero C, Tamburlini G. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PloS One*. 2012;7(4):36226.
   doi: 10.1371/journal.pone.0036226
2. Short KR, Reading PC, Brown LE, Pedersen J, Gilbertson B, Job ER, Edenborough KM, Habets MN, Aldert Zomer A, Hermans PW, Diavatopoulos DA, Wijburg OL. Influenza-induced inflammation drives pneumococcal otitis media. *Infection and Immunity.* 2013;81(3):645-652.
   doi: 10.1128/IAI.01278-12
3. Marom T, Nokso-Koivisto J, Chonmaitree T. Viral-bacterial interactions in acute otitis media. *Current Allergy and Asthma Reports.* 2012;12(6):551-558.
   doi: 10.1007/s11882-012-0303-2
4. Thomas JP, Berner R, Zahnert T, Dazert S. Acute otitis media — a structured approach. *Deutsches Ärzteblatt international.* 2014;111(9):151-160.
   doi: 10.3238/arztebl.2014.0151
5. Murrah KA, Turner RL, Pang B, Perez AC, Reimche JL, King LB, Wren J, Gandhi U, Swords WE, Ornelles DA. Replication of type 5 adenovirus promotes middle ear infection by Streptococcus pneumoniae in the chinchilla model of otitis media. *Pathogens and Disease.* 2015;73(2):1-8.
   doi: 10.1111/2049-632X.12216
6. Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S, Fan J, Henrickson KJ. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clinical Infectious Diseases.* 2008;46(6):815-823.
   doi: 10.1086/528685
7. Nokso-Koivisto J, Räty R, Blomqvist S, Kleemola M, Syrjänen R, Pitkäranta A, Kilpi T, Hovi T. Presence of specific viruses in the middle ear fluids and respiratory secretions of young children with acute otitis media. *Journal of Medical Virology.* 2004;72(2):241-248.
   doi: 10.1002/jmv.10581
8. Alper CM, Winther B, Mandel EM, Hendley JO, Doyle WJ. Rate of concurrent otitis media in upper respiratory tract infections with specific viruses. *Archives of Otolaryngology — Head and Neck Surgery.* 2009;135(1):17-21.
   doi:10.1001/archotol.135.1.17

9. Longtin J, Bastien M, Gilca R, Leblanc E, de Serres G, Bergeron MG, Boivin G. Human Bocavirus infections in hospitalized children and adults. *Emerging Infectious Diseases.* 2008;14(2):217-221.

   doi: 10.3201/eid1402.070851

10. Chonmaitree T, Ruohola A, Owen Hendley J. Presence of viral nucleic acids in the middle ear: acute otitis media pathogen or bystander? *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2012;31(4):325-330.

    doi: 10.1097/INF.0b013e318241afe4

11. Winther B, Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Hendley JO. Radiopaque contrast dye in nasopharynx reaches the middle ear during swallowing and/or yawning. *Acta Otolaryngologica*. 2005;125(6): 625-628.

    doi:10.1080/00016480510027466

12. Mills N, Best EJ, Murdoch D, Souter M, Neeff M, Anderson T, Salkeld L, Ahmad Z, Mahadevan M, Barber C, Brown C, Walker C, Walls T. What is behind the ear drum? The microbiology of otitis media and the nasopharyngeal flora in children in the era of pneumococcal vaccination. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2015;51(3):300-306.

    doi: 10.1111/jpc.12710

13. Xu O, Pichichero ME, Casey JR, Zeng M. Novel type of Streptococcus pneumoniae causing multidrug-resistant acute otitis media in children. *Emerging Infectious Diseases Journal.* 2009;15(4):547-551.

    doi: 10.3201/eid1504.071704

14. Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Wajima T, Iwata S, Ubukata K, and the Invasive Pneumococcal Diseases Surveillance Study Group. Changes in capsule and drug resistance of pneumococci after introduction of PCV7, Japan, 2010—2013. *Emerging Infectious Diseases.* 2014;20(7):1132-1139.

    doi: 10.3201/eid2007.131485.

15. Kaur R, Adlowitz DG, Casey JR, Zeng M, Pichichero ME. Simultaneous assay for four bacterial species including Alloiococcusotitidis using multiplex-PCR in children with culture negative acute otitis media. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2010;29(8):741-745.

    doi: 10.1097/INF.0b013e3181d9e639

16. Tano K, von Essen R, Eriksson PO, Sjöstedt A. Alloiococcusotitidis — otitis media pathogen or normal bacterial flora? *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica.* 2008;116(9):785-790.

    doi: 10.1111/j.1600-0463.2008.01003.x

17. De Baere T, Vaneechoutte M, Deschaght P, Huyghe J, Dhooge I. The prevalence of middle ear pathogens in the outer ear canal and the nasopharyngeal cavity of healthy young adults. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010;16(7):1031-1035.

    doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02928.x

18. Marsh RL, Binks MJ, Beissbarth J, Christensen P, Morris PS, Leach AJ, Smith-Vaughan HC. Quantitative PCR of ear discharge from Indigenous Australian children with acute otitis media with perforation supports a role for Alloiococcusotitidis as a secondary pathogen. *BMC Ear, Nose, and Throat Disorders.* 2012;12:11.

    doi: 10.1186/1472-6815-12-11

19. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*. 2010;8:623-633.

    doi:10.1038/nrmicro2415

20. Hall-Stoodley L, Hu FZ, Gieseke A, Nistico L, Nguyen D, Hayes J, Forbes M, Greenberg DP, Dice B, Burrows A, Wackym PA, Stoodley P, Post JC, Ehrlich GD, Kerschner JE. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006;296(2):202-211.

    doi: 10.1001/jama.296.2.202

21. Jurcisek JA, Bakaletz LO. Biofilms formed by nontypeable Haemophilus influenzae in vivo contain both double-stranded DNA and type IV pilin protein. *Journal of Bacteriology.* 2007;189(10): 3868-3875.

    doi: 10.1128/JB.01935-06

22. Domenech M, García E, Moscoso M. Biofilm formation in Streptococcus pneumoniae. *Microbial Biotechnology.* 2012;5(4):455-465.

    doi: 10.1111/j.1751-7915.2011.00294.x

23. Parker D, Soong G, Planet P, Brower J, Ratner AJ, Prince A. The NanA neuraminidase of Streptococcus pneumoniae is involved in biofilm formation. *Infection and Immunity.* 2009;77(9):3722-3730.

    doi: 10.1128/IAI.00228-09

24. Sanchez CJ, Shivshankar P, Stol K, Trakhtenbroit S, Sullam PM, Sauer K, Hermans PWM, Orihuela CJ. The pneumococcal serine-rich repeat protein is an intra-species bacterial adhesin that promotes bacterial aggregation in vivo and in biofilms. *PloS Pathogens*. 2010;6(8):1001044.

    doi:10.1371/journal.ppat.1001044

25. López R, García E. Recent trends on the molecular biology of pneumococcal capsules, lytic enzymes, and bacteriophage. *FEMS Microbiology Reviews.* 2004;28(5):553-580.

    doi: 10.1016/j.femsre.2004.05.002

26. Bernhard S, Spaniol V, Aebi C. Molecular pathogenesis of infections caused by Moraxella catarrhalis in children. *Swiss Medical Weekly.*2012;142:13694.

    doi: 10.4414/smw.2012.13694

27. Pettigrew MM, Gent JF, Revai K, Patel JA, Chonmaitree T. Microbial interactions during upper respiratory tract infections. *Emerging Infectious Diseases.* 2008;14(10):1584-1591.

    doi: 10.3201/eid1410.080119

28. Subcommittee of Clinical Practice Guideline for Diagnosis and Management of Acute Otitis Media in Children. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39(1):1-8.

    doi: 10.1016/j.anl.2011.09.008

29. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of Streptococcus pneumoniae. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15(suppl 3):7-11.

    doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02724.x

30. Skaare D, Anthonisen IL, Kahlmeter G, Matuschek E, Natås OB, Steinbakk M, Sundsfjord A, Kristiansen BE. Emergence of clonally related multidrug resistant Haemophilusinfluenzae with penicillin-binding protein 3-mediated resistance to extended-spectrum cephalosporins, Norway, 2006 to 2013. *Eurosurveillance*. 2014;19(49). pii: 20986.

    doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.49.20986

31. Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., Катосова Л.К., Гудкова Л.В. и группа исследователей проекта ПеГАС. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014;16(1):57-69.

32. Schmitz FJ, Beeck A, Perdikouli M, Boos M, Mayer S, Scheuring S, Köhrer K, Verhoef J, Fluit AC. Production of BRO β-Lactamases and resistance to complement in European Moraxella catarrhalis isolates. *Journal of Clinical Microbiology.* 2002;40(4):1546-1548.

    doi: 10.1128/JCM.40.4.1546-1548.2002

33. Belfield K, Bayston R, Birchall JP, Daniel M.Do orally administered antibiotics reach concentrations in the middle ear sufficient to eradicate planktonic and biofilm bacteria? A review. *Interna-*

tional Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2015;79(3):296-300.

doi: 10.1016/j.ijporl.2015.01.003

34. Budhani RK, Struthers JK. The use of Sorbarod biofilms to study the antimicrobial susceptibility of a strain of Streptococcus pneumoniae. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1997;40(4):601-602.

doi: 10.1093/jac/40.4.601

35. del Prado G, Ruiz V, Naves P, Rodríguez-Cerrato V, Soriano F, del Carmen Ponte M. Biofilm formation by Streptococcus pneumoniae strains and effects of human serum albumin, ibuprofen, N-acetyl-l-cysteine, amoxicillin, erythromycin, and levofloxacin. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2010;67(4):311-318.

doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.03.016

36. Maestre JR, Mateo M, M´endez ML, Aguilar L, Gimenez MJ, Alou L, Coronel P, Granizo JJ, Prieto J. In vitro interference of β-lactams with biofilm development by prevalent community respiratory tract isolates. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010;35(3):274-277.

doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.020

37. Iino Y, Yoshida N, Kato T, Kakizaki K, Miyazawa T, Kakuta H. Clinical effects of clarithromycin on persistent inflammation following Haemophilus influenza positive acute otitis media. *Acta Otolaryngologica*. 2015;135:217-225.

doi: 10.3109/00016489.2014.975893

38. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;23(6):CD000219.

doi: 10.1002/14651858

39. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, RosenfeldRM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics. 2013;131(3):983.*

doi: 10.1542/peds.2012-3488.

40. Courter JD, Baker WL, Nowak KS, Smogowicz LA, Desjardins LL, Coleman CI, Girotto JE. Increased clinical failures when treating acute otitis media with macrolides: ameta-analysis. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(3):471-478.

doi: 10.1345/aph.1M344.

41. Козлов Р.С., Гаращенко Т.И., Геппе Н.А., Гомберг М.А., Зимина В.Н., Карпова Е.П., Лапина Т.Л., Овчинников А.Ю., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М., Синопальников А.И. Роль и место современных макролидов в лечении бактериальных инфекций. *Лечащий врач*. 2014;4:90-95.

42. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R, Novelli A, Speciale A, Mansi N, Principi N. Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010;74:1209-1216.

doi: 10.1016/j.ijporl.2010.08.016

43. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2003;9:1162-1178.

44. Otitis media: acute otitis media (AOM) & otitis media with effusion (OME). Guidelines & Protocols Advisory Committee. 2010; http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/otitis-media#part1_management

Ссылка активна на 08.03.2012