

<https://doi.org/10.17116/otorino20188306140>

## Возможности лечения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом

Д.м.н., проф. Е.П. КАРПОВА<sup>1,2</sup>, К.Ю. БУРЛАКОВА<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Кафедра детской оториноларингологии (зав. — д.м.н., проф. Е.П. Карпова) Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, 125993; <sup>2</sup>Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, Москва, Россия, 125373

**Цель наблюдения** — повышение эффективности лечения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом. **Материал и методы.** В наблюдение включены 102 ребенка с экссудативным средним отитом и хроническим аденоидитом в возрасте от 3 до 14 лет. Всем пациентам проводились клиничко-anamnestическая диагностика, эндоскопическое исследование носоглотки, а также ПЦР-диагностика мазков слизистой оболочки носоглотки. Лечение проводилось, учитывая возраст пациента, в дизайне простого рандомизированного наблюдения. **Результаты.** В носоглотке детей с хроническим аденоидитом (ХА) и экссудативным средним отитом (ЭСО) выявлено преобладание вирусно-бактериальных ассоциаций; среди вирусов лидирующее место занимают риновирус и аденовирус. Разработано эффективное комплексное консервативное лечение с использованием препарата Лизобакт, что позволяет снизить частоту назначения антибактериальной терапии. Применение препарата Лизобакт является одним из перспективных направлений лечения ХА и ЭСО.

**Ключевые слова:** хронический аденоидит, экссудативный средний отит, микрофлора, микробиота, вирусы, бактерии, карбоцистеин сироп 125мг/5 мл, Лизобакт.

## Possibilities of treatment of inflammatory pathology of the nasopharynx in children with chronic adenoiditis and otitis media with effusion

E.P. KARPOVA<sup>1,2</sup>, K.YU. BURLAKOVA<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia, 123242; <sup>2</sup>Children's City Clinical Hospital Z.A. Bashlyaevoi, Moscow, Russia, 125373

**The purpose of observation** is to increase the effectiveness of treatment of children with chronic adenoiditis and exudative medium otitis. **Material and methods.** In the observation were included 102 children with exudative medium otitis and chronic adenoiditis at the age of 3 to 14 years. All patients passed clinical and anamnestic diagnostic, endoscopic study, study of the nasopharynx, and PCR diagnostics of the stroke of the mucous membrane of the nasopharynx. The treatment was conducted, taking into account the patient's age, in the design of a simple randomized follow-up. **Results.** In a nasopharynx children with chronic adenoiditis and exudative medium otitis revealed a predominance of viral and bacterial associations; among viruses, rhinovirus and adenovirus occupy a leading place. Effective complex conservative treatment was developed with the use of the Lysobact, which helps to reduce the frequency of prescribing antibacterial therapy. The use of lysozyme is one of the promising areas of treatment of chronic adenoiditis and exudative medium otitis.

**Keywords:** chronic adenoiditis, exudative medium otitis, viruses, bacteria, microflora, microbiota, carbocysteine syrup 125 mg/5 ml, Lysobact.

### Актуальность

В настоящее время роль патологии глоточной миндалины в развитии экссудативного среднего отита (ЭСО) дискутируется. Считают, что гипертрофия лимфоидной ткани глотки и носоглотки в детском возрасте может возникать из-за респираторной антигенной вирусно-бактериальной нагрузки, а длительное сохранение в ней патогенных микроорганизмов характерно для персистирующих вирусных инфекций [1].

В последние годы обсуждается вопрос о развитии ЭСО ввиду наличия инфекционного очага в глоточной миндалине и дальнейшего распространения на слуховую трубу [2–6]. На основании проведенных исследований ведущих бактериальных возбудителей мнения авторов неоднозначны: одни исследователи выделяют *Streptococcus pneumoniae* (50,9%) [7–9], другие — *Haemophilus influenzae* (64,4%) и *Moraxella catarrhalis* (35,6%) [3, 6, 10], третьи — *Staphylococcus aureus* (21,2%) [11]. Спорным остается вопрос — воздействуют ли вирусные агенты на полость среднего уха с развитием воспаления и последующим формированием экссудата либо они приводят к стойкой дисфункции слуховой трубы?

Учитывая вышеизложенное, в комплексном лечении рецидивов хронического аденоидита (ХА) часто используют разнообразные антибактериальные и антисептические препараты, что приводит к нарушению микробиоты слизистой оболочки носоглотки и необратимым последствиям. В связи с этим разрабатываются новые лечебные тактики, а одним из перспективных направлений является включение в схему лечения лизоцима [12]. Лизоцим — антибактериальный агент, фермент класса гидролаз, разрушающий клеточные стенки бактерий. Лизоцим широко распространен в различных тканях и жидкостях организма человека, а именно в слезной жидкости, крови, слюне и т.д. Он гидролизует связи в структуре пептидогликана клеточной стенки многих микроорганизмов, тем самым выполняя защитную функцию, обладает бактериостатиче-

ским действием. Лизоцим широко распространен в различных тканях и жидкостях организма человека, а именно в слезной жидкости, крови, слюне и т.д. Он гидролизует связи в структуре пептидогликана клеточной стенки многих микроорганизмов, тем самым выполняя защитную функцию, обладает бактериостатиче-

ским действием, стимулирует мукоцилиарный клиренс, уменьшает отек и экссудацию слизистой оболочки, способствует восстановлению слизистой оболочки [13—15]. Лизоцим можно отнести к классу антимикробных белков благодаря способности к мембранотропной активности, что является рациональной альтернативой для назначения антибиотиков при необходимости этиотропного лечения [13, 15].

Цель наблюдения — повышение эффективности лечения детей с ХА и ЭСО.

#### Задачи наблюдения

1. Изучить частоту встречаемости ХА и ЭСО у детей с учетом возрастных особенностей.

2. Определить основных возбудителей, принимающих участие в развитии ХА и ЭСО у детей.

3. Изучить клиническую эффективность разработанного комплексного лечения с включением в схему препарата Лизобакт детей с ХА и ЭСО.

4. Оценить безопасность разработанного комплексного лечения с включением в схему препарата Лизобакт детей с ХА и ЭСО.

#### Пациенты и методы

Наблюдение проведено в 2017—2018 гг. на кафедре детской оториноларингологии ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (зав. каф. — проф. Е.П. Карпова) в Москве. Клиническая часть наблюдения выполнена на базе ДГКБ им. З.А. Башляевой, с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 г. с дополнениями 2013 г., включая получение информированного согласия от законного представителя ребенка. Проведено обследование и лечение 102 детей с ЭСО и ХА в возрасте от 3 до 14 лет, не требующих хирургического лечения. Дети, имеющие абсолютные показания к аденотомии (рецидивирующие гнойные отиты (3 и более эпизода ЭСО за период 6 мес или 4 и более эпизодов за период 12 мес), синдром обструктивного апноэ сна), направлялись на хирургическое лечение [15].

При каждом визите пациента к врачу проводили регистрацию полученных данных в индивидуальную регистрационную карту: жалобы, анамнез, ЛОР-осмотр, эндоскопическое исследование носоглотки, назначение лечения, а также законный представитель ребенка подписывал информированное согласие на участие в программе и обработку персональных данных.

Все дети с ХА и ЭСО, включенные в наблюдение, были разделены согласно методу рандомизации последовательных номеров на две группы: 1-я группа (контрольная),  $n=52$ , — дети, которым назначено консервативное традиционное лечение, включающее продувание слуховых труб по Политцеру, мукорегулирующий препарат (карбоцистеин сироп 125мг/5мл в возрастной дозировке), пневмомассаж барабанных перепонок, эндауральный электрофорез с йодистым калием №10, ИНГС (при отягощенном аллергоанамнезе); 2-я группа (основная)  $n=50$ , — дети, которым назначено консервативное традиционное лечение, аналогичное назначенному в 1-й группе, с добавлением в схему лечения препарата, содержащего лизоцима гидрохлорид и пиридоксина гидрохлорид в виде таблеток для рассасывания (Лизобакт, «Босналек», Босния и Герцеговина)

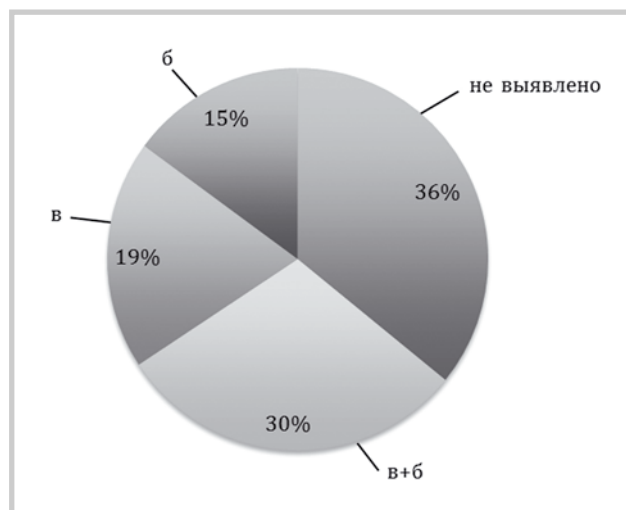


Рис. 1. Результаты микробиологического исследования отделяемого с поверхности слизистой оболочки глоточной миндалины у детей с ХА и ЭСО ( $n=102$ ).

в возрастной дозировке (детям 3—7 лет по 1 таблетке 3 раза в сутки; детям 7—12 лет по 1 таблетке 4 раза в сутки; детям старше 12 лет по 2 таблетки 3 раза в сутки). Курс лечения — 8 дней.

Материал для микробиологического исследования брали стерильным тупфером с поверхности глоточной миндалины под контролем эндоскопа, располагающегося по нижнему носовому ходу, до начала приема препаратов.

Идентификацию вирусно-бактериальных микроорганизмов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией продукта реакции в режиме «реального времени» (Real-time PCR) на термоциклере Rotor-Gene 6000 («Corbett Research», Австралия) с использованием реагентов ООО «ИнтерЛабСервис» (Россия).

#### Результаты

Все дети были распределены по возрасту, согласно международной возрастной периодизации. Наиболее часто ЭСО был выявлен в группе детей в возрасте от 3 до 6 лет (51%), при этом чаще у мальчиков (68%).

Таким образом, при микробиологическом исследовании отделяемого со слизистой оболочки носоглотки у детей с ХА и ЭСО наиболее часто идентифицируется вирусно-бактериальная ассоциация — у 31 (30%) пациента, затем вирусные — у 20 (19%) и бактериальные микроорганизмы — у 16 (15%), при этом у 35 (36%) пациентов патогенные микроорганизмы не обнаружены (рис. 1).

Среди вирусных патогенных микроорганизмов, обнаруженных у детей с ХА и ЭСО, лидирующее место занимали риновирус — у 22 (21%) пациентов, аденовирус — у 13 (13%), затем вирус парагриппа — у 7 (7%) (рис. 2).

Среди бактериальных возбудителей *Haemophilus influenzae* был выявлен у 16 (16%), *St. pneumoniae* — у 21 (20,5%), выделялись ассоциации *Haemophilus influenzae* и *St. pneumoniae* — у 8 (7,7%) обследованных с ХА и ЭСО.

Согласно нашему наблюдению, наиболее часто обнаруживаемыми ассоциациями микроорганизмов в носоглотке являются следующие: *Haemophilus influenzae* + ринови-

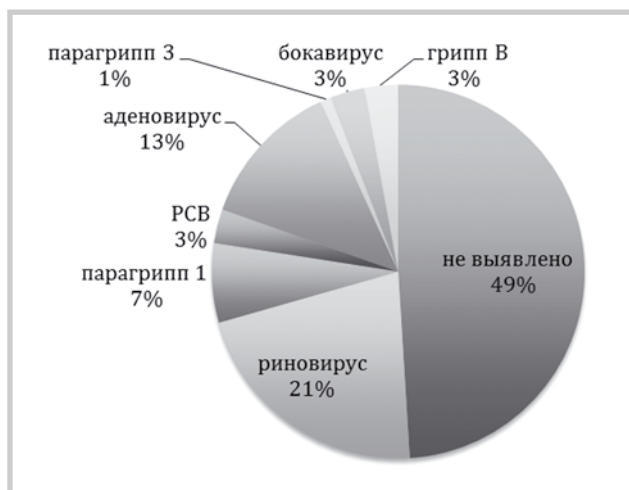


Рис. 2. Частота выявления различных вирусов у детей с ХА и ЭСО (n=102).

рус — у 8 (7,8%); *S. pneumoniae* + аденовирус — у 5 (4,9%); *S. pneumoniae* + риновирус — у 3 (2,68%); *S. pneumoniae* + вирус парагриппа 1-го типа — у 3 (2,68%); у 8 (7,8%) пациентов *S. pneumoniae* был единственным возбудителем заболевания, а у 13 (12,7%) — в сочетании с различными вирусами (аденовирус — 5 (4,9%); риновирус — 3 (2,68%); вирус парагриппа 1-го типа — 3 (2,68%).

Оценку клинической эффективности проводили на основании данных визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) по 5-балльной системе, где 0 баллов — отсутствие симптома, 1 балл — слабо выраженный или непостоянный симптом, 2 балла — умеренно выраженный симптом, 3 балла — выраженный симптом, 4 балла — сильно выраженный или постоянный симптом; на 10-е сутки, через 1 мес.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью компьютерной программы Statistica 10.0, с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни для независимых выборок. Разницу считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## Обсуждение результатов

В ходе динамического наблюдения из-за несоблюдения назначения врача-куратора (невка на контрольные осмотры) из наблюдения были исключены 2 пациента из 1-й группы, 1 из 2-й группы.

На момент наблюдения пациентов они не имели статистически значимых различий по анамнестическим данным, сопутствующим заболеваниям, а также по предъявляемым жалобам.

В результате клинического наблюдения наиболее часто предъявляемыми жалобами были затруднение носового дыхания у 97 (95%), слизисто-гнойное отделяемое из носа у 83 (81%), гнусавость у 70 (68%), а также снижение слуха у 91 (89%) и ощущение заложенности в ушах у 83 (81%) пациентов (таблица).

На 10-й день от начала лечения, по данным ВАШ, выраженность нарушения функции носового дыхания была наименьшей у пациентов 2-й группы наблюдения и составила  $2,34 \pm 0,2$  балла, что достоверно значимо меньше ( $p = 0,07$ ) по сравнению с данным показателем в 1-й группе ( $3,0 \pm 0,1$  балла).

Выраженность слизисто-гнойного отделяемого из носа на 10-й день от начала лечения у пациентов 1-й группы составила  $2,1 \pm 0,2$  балла, во 2-й группе —  $1,73 \pm 0,2$  балла ( $p = 0,24$ ); ощущение заложенности в ушах на 10-й день от начала лечения у пациентов 1-й группы составило  $2,1 \pm 0,2$  балла, во 2-й группе —  $1,8 \pm 0,2$  балла ( $p = 0,21$ ). Как и в отношении других симптомов, разница в показателях у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы не была статистически значимой ( $p < 0,05$ ).

При анализе показателей ВАШ через 4 нед от начала лечения выраженность затруднения функции носового дыхания у детей 1-й группы составила  $2,3 \pm 0,1$  балла, у детей 2-й группы —  $1,8 \pm 0,1$  ( $p = 0,01$ ).

Также было установлено статистически значимое различие ( $p < 0,000001$ ) между показателями ВАШ у пациентов 1-й и 2-й группы по выраженности отделяемого из носа, которая была наименьшей у пациентов 2-й группы —  $0,6 \pm 0,1$  балла. У пациентов 1-й группы этот показатель составил  $1,93 \pm 0,2$  балла. Аналогичная статистически достоверная разница ( $p = 0,009$ ) была получена по данным ВАШ, отражающим выраженность ощущения заложенности в ушах у пациентов групп наблюдения: в 1-й группе —  $1,8 \pm 0,2$  балла; во 2-й —  $1,2 \pm 0,1$  балла. Выраженность снижения слуха через 4 нед от начала лечения была наименьшей у детей 2-й группы и составила  $1,44 \pm 0,2$  балла, что достоверно значимо меньше ( $p = 0,001$ ) по сравнению с данным показателем в 1-й группе —  $2,4 \pm 0,2$  балла. Выраженность гнусавости через 4 нед от начала лечения была наименьшей у детей 2-й группы и составила  $0,6 \pm 0,1$  балла, что достоверно значимо меньше ( $p = 0,018$ ) по сравнению с данным показателем в 1-й группе —  $1,17 \pm 0,1$  балла.

Согласно данным тимпанометрии, у всех пациентов, завершивших наблюдение, при первичном осмотре был диагностирован одно- или двусторонний ЭСО. При осмотре через 10 дней от начала лечения полную двустороннюю нормализацию функции слуховой трубы и состояния полости среднего уха (тимпанограмма, тип А) отмечали у 7 (14%) пациентов 1-й группы, 21 (39%) пациента во 2-й группе.

Динамика выраженности симптомов (в баллах по ВАШ) при первичном осмотре, на 10-й день, через 4 нед от начала лечения (n=102)

| Симптом                             | Выраженность симптомов при первичном осмотре |                | Выраженность симптомов на 10-й день лечения |                | Выраженность симптомов на 4-й неделе лечения |                |
|-------------------------------------|--|----------------|---|----------------|--|----------------|
|                                     | 1-я группа                                   | 2-я группа     | 1-я группа                                  | 2-я группа     | 1-я группа                                   | 2-я группа     |
| Снижение слуха                      | $3,29 \pm 0,2$                               | $3,19 \pm 0,2$ | $2,8 \pm 0,2$                               | $2,90 \pm 0,2$ | $2,4 \pm 0,2$                                | $1,44 \pm 0,2$ |
| Ощущение заложенности в ушах        | $2,66 \pm 0,2$                               | $2,33 \pm 0,2$ | $2,10 \pm 0,2$                              | $1,8 \pm 0,2$  | $1,80 \pm 0,2$                               | $1,20 \pm 0,1$ |
| Затруднение носового дыхания        | $3,68 \pm 0,1$                               | $3,73 \pm 0,2$ | $3,0 \pm 0,1$                               | $2,34 \pm 0,2$ | $2,30 \pm 0,1$                               | $1,80 \pm 0,1$ |
| Слизисто-гнойное отделяемое из носа | $3,21 \pm 0,3$                               | $3,33 \pm 0,2$ | $2,1 \pm 0,2$                               | $1,73 \pm 0,2$ | $1,93 \pm 0,2$                               | $0,60 \pm 0,1$ |
| Гнусавость голоса                   | $1,98 \pm 0,2$                               | $2,23 \pm 0,3$ | $1,94 \pm 0,2$                              | $0,6 \pm 0,2$  | $1,17 \pm 0,1$                               | $0,6 \pm 0,1$  |

При контрольном осмотре через 4 нед от начала терапии наилучшие показатели полного разрешения тубарной дисфункции также отмечали у детей 2-й группы наблюдения, где двусторонний тип А на тимпанометрии был получен у 38 (71,6%) обследованных. Ниже данный показатель был у пациентов 1-й группы — у 19 (38,7%) ( $p < 0,05$ ).

При опросе родителей пациентов на завершающем визите ни у одного из пациентов, закончивших наблюдение, не выявлено ни одного случая развития нежелательных побочных эффектов, связанных с применением препарата Лизобакт («Босналек», Босния и Герцеговина).

## Выводы

1. Наиболее характерным возрастным периодом для ХА и ЭСО является дошкольный (3–6 лет), что согласуется с данными большинства исследований.

2. Наиболее часто ХА у детей с ЭСО имел вирусно-бактериальную (30%) и вирусную природу (19%). Из вирусных

агентов лидирующее место занимают риновирус (21%) и аденовирус (12%), а среди бактериальных — *St. pneumoniae* (20,5%).

3. Результаты включения препарата Лизобакт в схему консервативного традиционного лечения ХА и ЭСО у детей показали значимое улучшение состояния пациентов и снижение выраженности симптомов (снижение слуха, ощущение заложенности в ушах, затруднение носового дыхания, выраженность отделяемого из носа, гнусавость голоса) на 4-ой неделе лечения в основной группе по сравнению с контрольной.

4. Разработанная схема комплексного лечения детей с ХА и ЭСО с включением препарата лизоцима (Лизобакт) является более эффективным методом лечения по сравнению с традиционной консервативной схемой лечения.

5. Включение препарата Лизобакт в состав комплексной консервативной терапии ХА и ЭСО у детей доказало высокий профиль безопасности препарата.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рошчектаева Ю.А. Клинико-эпидемиологические характеристики экссудативного среднего отита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2014;6:43-46. [Roshchektaeva YuA. The clinical and epidemiological characteristics of exudative otitis media in the child population. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2014;6:43-46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/otorino2014643-46>
2. Buzatto GP, Tamashiro E, Saturno TH, Prates MC. The pathogen profile in children with otitis media with effusion and adenoid hypertrophy. *PLoS One*. 2017;12(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171049>
3. Никифоров В.А., Ефимов Е.И., Пискарев Ю.Г., Беляева Е.В., Ермолина Г.Б. Микроэкология слизистой носоглотки и оценка состояния факторов мукозального и лимфоцитарного иммунитета у новобранцев в период формирования организованного коллектива. *Инфекция и иммунитет*. 2014;4(3):235-240. [Nikiforov VA, Efimov EI, Piskarev YuG, Belyaeva EV, Ermolina GB. Microecology of nasopharyngeal mucosal membranes and estimation of factors of mucosal and lymphocytic immunity in recruits during the formation of organized team. *Infektsiya i immunitet*. 2014;4(3):235-240. (In Russ.)].
4. Карпова Е.П., Карпычева И.Е., Тулупов Д.А. Профилактика хронического аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(6):43-45. [Karpova EP, Karpucheva IE, Tulupov DA. Prophylaxis of chronic adenoiditis in the children. *Vestnik otorinolaringologii*. 2015;80(6):43-45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/otorino201580643-45>
5. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. О роли различных этиологических факторов в развитии хронической патологии носоглотки у детей. *Лечащий врач*. 2013;1:12-14. [Karpova EP, Tulupov DA. On the role of various etiological factors in the development of chronic nasopharyngeal pathology in children. *Lechachiy vrach*. 2013;1:12-14. (In Russ.)].
6. Schilder AG, Chonmaitree T, Cripps AW, Rosenfeld RM, Casselbrant ML, Haggard MP, Venekamp RP. Otitis media. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;8;2:16063.
7. Мачулин А.И. *Диагностика и лечение хронического аденоидита грибковой этиологии у детей*: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2013. [Machulin AI. *Diagnosis and treatment of chronic adenoiditis fungal etiology in children*: Dis. ... kand. med. nauk. M. 2013. (In Russ.)].
8. Русецкий Ю.Ю., Седых Т.К., Чернышенко И.О., Смирнова В.А. Сравнительное бактериологическое исследование микрофлоры поверхности и биоптатов миндалин у детей с патологией лимфоидного кольца. *Педиатрия*. 2012;91(2):52-56. [Rusecky YuYu, Sedych TK, Chernyshenko IO, Smirnova VA. Comparative bacteriological study of surface microflora and tonsil biopsy specimens in children with lymphoid ring pathology. *Pediatratria*. 2012;91(2):52-56. (In Russ.)].
9. Niedzielski A, Korona-Glowniak I, Malm A. High prevalence of *Streptococcus pneumoniae* in adenoids and nasopharynx in preschool children with recurrent upper respiratory tract infections in Poland — distribution of serotypes and drug resistance patterns. *Med Sci Monit*. 2013;19:54-60.
10. Chan CL, Wabnitz D, Bassiouni A, Wormald PJ, Vreugde S, Psaltis AJ. Identification of the Bacterial Reservoirs for the Middle Ear Using Phylogenetic Analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(2):155-161. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.3105>
11. Brook I, Shah K. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(9):844-888.
12. Чистякова В.Р., Мясников Л.Л. Ларипронт в детской оториноларингологической практике. *Вестник оториноларингологии*. 2012;(5):78-81. [Chistiakova VP, Myasnikov LL. The application of laripront in the pediatric otorhinolaryngological practice. *Vestnik otorinolaringologii*. 2012;(5):78-81. (In Russ.)].
13. Усенко Д.В., Горелов А.В. Комбинированная терапия в лечении воспалительных заболеваний ротоглотки у детей. *Медицинский совет*. 2016;1:54-57. [Usenko DV, Gorelov AV. Combined therapy in the treatment of inflammatory diseases of the oropharynx in children. *Medicinskiy sovet*. 2016;1:54-57. (In Russ.)].
14. Артюшкин С.А., Еремина Н.В. Естественные факторы защиты в лечении воспалительных заболеваний глотки и лимфоидного кольца. *Медицинский совет*. 2017;16:33-37. [Artyushkin SA, Eremina NV. Natural defense factors in the treatment of inflammatory diseases of the pharynx and lymphatic and pharyngeal ring. *Medicinskiy Sovet*. 2017;16:33-37. (In Russ.)].
15. Усенко Д.В., Погорелова О.О., Горелов А.В., Вартанян И.М., Ардатская М.Д. Новые подходы к терапии острых респираторных инфекций у детей с хронической ЛОР-патологией. *Фарматека*. 2010;4:72-76. [Usenko DV, Pogorelova OO, Gorelov AV, Vartanyan IM, Ardatskaya MD. New approaches to the treatment of acute respiratory infections in children with chronic pathology. *Pharmateca*. 2010;4:72-76. (In Russ.)].
16. Pichichero ME, Pichichero CL. Persistent acute otitis media: Causative pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:83-178.

Поступила 29.10.18