

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
Н.У. Нарзуллаев, С.А.Хасанов.

Состояние ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных
детей

Государственное научное издательство
«Ўзбекистон миллий энциклопедияси»
Ташкент - 2013

Н.28
КШ.57.34

Составители:

1. Нарзуллаев Н.У. – к.м.н., ассистент кафедры "Болезней уха, горла и носа"
Бухарского государственного медицинского института
2. Хасанов С.А – профессор кафедры "Болезней уха, горла и носа"
Ташкентского педиатрического медицинского института

Рецензенты:

1. Наврузова Ш.И. – д.м.н., зав. кафедрой "Неонатологии и педиатрии"
Бухарского государственного медицинского института
2. Облокулов А.Р – д.м.н., зав. Кафедрой инфекционных болезней,
фтизиатрии и кожно-венерических болезней Бухарского государственного
медицинского института
3. Исмаилова А.А. – д.м.н., зам. директора Института иммунологии АН
РУЗ.

Государственное научное издательство

«Ўзбекистон миллий энциклопедияси»

Ташкент - 2013

Содержание

Введение _____	2
1.1. Состояние вопроса по ВИЧ-инфекции в мире у детей _____	2
1.2. Антиретровирусная терапия _____	10
1.3. Актуальность ЛОР заболеваний у детей и у ВИЧ-инфицированных детей _____	25
2. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваемости ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей _____	44
2.1. Этиология заболеваний ЛОР-органов при ВИЧ-инфекции _____	45
2.2. Эпидемиология _____	49
2.3. Патогенез _____	50
2.4. Клиника _____	52
2.5. Клинические проявления оппортунистических инфекций _____	59
3. Этиологические, патогенетические и клинические аспекты острого среднего отита у детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека _____	70
3.1. Эпидемиология острого среднего отита _____	71
3.2. Этиопатогенез и течение острого среднего отита _____	72
3.3. Клиническая картина среднего отита _____	74
3.4. Диагностика острого среднего отита _____	74
3.5. Возбудители _____	75
3.6. Лечение среднего отита _____	76
3.7. Антибактериальная терапия _____	79

3.8. Профилактика среднего отита _____	87
3.9. Оценка эффективности лечения _____	89
4. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТРАДИЦИОННОЙ САНАЦИИ ЛОР-ОРГАНОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ _____	90
4.1. Методы проведения сравнительной клинико-морфологической оценки применения различных способов санации ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей _____	92
4.1.1 Методы проведения санации ЛОР-органов (нёбных миндалин) _____	92
4.2. Результаты исследования обследованных ВИЧ-инфицированных больных детей _____	102
Выводы: _____	113
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ _____	115

В монографии изложены эпидемиология, этиологические факторы, патогенез, клинические проявления, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения у ВИЧ-инфицированных детей с поражением ЛОР-органов.

В монографии подробно освещена клиническая эффективность санационной терапии при комплексном лечении заболеваний ЛОР-органов. В монографии использовано 8 рисунков и 11 таблиц. Монография рассчитана для врачей общей практики, клинических ординаторов, магистров, оториноларингологов, педиатров, микробиологов и инфекционистов.

Введение

1.1. Состояние вопроса по ВИЧ-инфекции в мире у детей

Эпидемия ВИЧ/СПИД в настоящее время приняла характер пандемии. В мире не осталось ни одного континента, ни одной страны, не затронутой ей. К 2004 г., по данным UNAIDS, в мире насчитывалось примерно 3,1 млн. случаев смертей, связанных со СПИДом; к 2009 году всего же в мире насчитывают более 60 млн. ВИЧ-инфицированных, 25 млн. из них умерли (UNAIDS., 2004).

Эпидемия ВИЧ/СПИД является угрозой стабильности развития современного общества большинства стран мира, включая Республику Узбекистан. Развитие эпидемии приводит к усугублению социальных проблем, в дальнейшем она может представлять собой угрозу экономической стабильности Узбекистана (Покровский В. И., 1999; Рахманова А.Г., Сизова Н.В.,2002; Акбаров А.С., 2003; Brodt H. R.,1999).

В 2008 году число людей, живущих с ВИЧ, составляло около 33,4 миллиона человек, число новых инфекций около 2,7 миллиона и 2 миллиона человек умерли от заболеваний, связанных со СПИДом (Голиусов А.Т., 2009).

По данным отчета ООН, с момента начала эпидемии ВИЧ заразились почти 60 млн. и 25 млн. человек умерли от заболеваний, связанных с ВИЧ (UNAIDS., 2009). В 2008 году примерно 430 000 детей родились с ВИЧ, в результате общее число детей моложе 15 лет, живущих с ВИЧ, составило 2,1 млн. человек, количество умерших детей за год составило 280000 (Белозеров Е.С., 2010).

Во всем мире на молодых людей приходится около 40% всех новых ВИЧ-инфекций, регистрируемых среди взрослых (старше 15 лет) (UNAIDS., 2002).

Ситуация по ВИЧ-инфекции в странах СНГ и в частности, Центрально-Азиатского региона приобрела наибольшую актуальность с 2000 года (Мышкина Е.А., 2000; Белякова Н.А., 2009). Именно с этого года наблюдается рост ВИЧ-инфекции среди детей в Республике Узбекистан и соседних странах (Рузыбакиев Р.М., 2000).

В начале 2009 года в России число ВИЧ-инфицированных превысило 500 тыс. Доля женщин среди вновь инфицированных выросла с 21% в 2000 г до 44-42% в 2006–2008гг. Рост числа ВИЧ-инфицированных женщин детородного возраста неизбежно приводит к ежегодному увеличению числа рожденных ими детей. Общее количество детей, рожденных ВИЧ инфицированными матерями в России, превысило 60 тыс. (Мирзоев Т.Х., 2010).

По данным Республиканского Центра по борьбе со СПИДом, к 01.01.2010 в Республике Узбекистан 15892 лиц инфицированы ВИЧ инфекцией, женщины составляют около 30% от числа ВИЧ-инфицированных. На сегодняшний день в Узбекистане количество ВИЧ-инфицированных детей в возрасте до 14 лет составляет около 18% .

ВИЧ-инфекция у детей и подростков приобретает актуальность во многих странах мира, в том числе в Узбекистане. Источником ВИЧ для детей, как правило, являются женщины из группы риска (внутривенные потребители наркотиков и женщины, имеющие беспорядочные половые связи). В Руанде 80% проституток - пациентов венерологических клиник инфицированы ВИЧ, в столице Кении - Найроби 60% проституток - вирусоносители. Поэтому в 75%-80%, а по данным США в 90% дети инфицируются перинатально и лишь в 20 - 25% через кровь и ее препараты, а также инфицированные иглы (Петрова А.Г., 2004; Покровский В.В.,2005; Nduati R., 2001 .Brower., 2003).

Во всех странах идет нарастание числа больных ВИЧ-инфекцией детей и тенденция эта, видимо, сохранится в мире и в дальнейшем, так как даже поставленные в известность о грозящей опасности для ребенка ВИЧ-инфицированные женщины не всегда соглашаются на прерывание беременности (Петрова А.Г., 2004). В США частота передачи ВИЧ от больной матери при первой беременности до внедрения профилактики азидотимидином колебалась от 25% до 30%, несколько меньше в Европе (12,9%) и выше в Найроби (45%). Риск ин-

фицирования ребенка возрастает до 50-60% при последующих беременностях. (Selik R.M., 2001; Hauri A., 2004).

По данным литературы, у детей, инфицированных перинатально при отсутствии профилактического лечения в 14% диагностируется СПИД в течение первого года их жизни, в 11-12% диагноз СПИД устанавливается в каждый последующий год, а к 4 году жизни у половины инфицированных детей устанавливается диагноз конечной фазы болезни - СПИДа. У этих детей отмечаются высокие показатели общей смертности: в возрасте до 5 лет умирает каждый четвертый ВИЧ-положительный и 12% ВИЧ-негативных детей. По данным большинства авторов, среди ВИЧ-инфицированных детей в результате вертикальной передачи большая часть умирает, не дожив до 5 лет (Швартлендер Б., 2000; Рахманова А.Г. и др., 2002; Кулаков В.И., 2003; Петрова А.Г. и др., 2004; Ampoto W., 2002; Friedman E., 2003).

Как показал мировой опыт, помимо особенностей течения ВИЧ-инфекции у детей по сравнению со взрослыми, существуют некоторые отличия ее проявлений в разных возрастных группах детей. Так, у детей младшего возраста, которые в основном представляют собой группу инфицированных перинатально, ВИЧ-инфекция протекает значительно стремительнее и более тяжело, чем у старших детей, инфицированных, как правило, при гемотрансфузиях. При вертикальном заражении не описаны случаи раннего ретровирусного синдрома (Покровский В.В. и др., 2003; Петрова А.Г., 2004; Мирзоев А.Х., 2010; Frisch M 2001; Haynes 2001).

Патогенетически ВИЧ-инфекция у детей имеет ряд особенностей. Прежде всего, это касается направленности иммунных сдвигов, возможности развития эмбриопатии. Различия патогенетические определяют различия в клинике ВИЧ-инфекции у детей. По мнению Москалева Е.И. (2007) внутриутробно инфицированные дети, родившиеся у матерей с клиническими проявлениями ВИЧ-инфек-

ции болеют чаще и тяжелее, чем дети, родившиеся у матерей с бессимптомной инфекцией. Многие авторы считают, что причина этого кроется в интенсивности вирусной нагрузки на плазму, в характеристике самого вируса, его репликационной способности и способности к синцитиеобразованию. Именно они определяет степень выраженности клиники. У женщин с высоким титром вируса в плазме большее количество его трансплацентарно или во время родов проникает в организм ребенка и в большей степени у последнего выражен патологический процесс (Бурханов Р.А., 1999; Краевский А.А., 1999; Петрова А.Г., 2004; Лаврик С.Ю., 2007).

По исследованиям Мирзоева Х.Т. (2010), у детей, инфицированных внутриутробно заболевание манифестирует, как правило, уже в первые месяцы жизни, а у инфицированных при гемотрансфузиях инкубация достигает нескольких лет, средний инкубационный период для детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией около 12 мес., для детей, инфицированных в ходе гемотрансфузий - 41 мес.

По данным А.Г. Петрова и соавт. (2004), клиническая картина зависит от стадии онтогенеза, на которой происходит проникновение ВИЧ в организм (внутриутробно или постнатально), и от возраста ребенка в случае постнатального заражения. При заражении плода в позднем перинатальном периоде или уже родившегося ребенка течение в меньшей степени отличается от взрослых, хотя и имеет свои особенности, как в симптоматике, так и в динамике: латентный период короче и составляет три-пять лет, а средний срок выживания от момента манифестации клинических симптомов СПИДа составляет 2,5 года. При появлении клиники болезни на первом году жизни ребенок обычно не переживает свой первый год. При внутриутробном инфицировании период от рождения до появления симптомов заболевания составляет 4-6 мес. Средний возраст диагностики перинатального СПИДа составляет 9 мес., как правило,

дети погибают от ВИЧ-эмбриопатий (Покровский В.В., 2003; Москалева Е.В., 2006; 2007; Лаврик С.Ю., 2007; Candotti D 2001; Gisselquist D 2003).

Клиника ВИЧ-инфекции, обусловленной внутриутробным инфицированием, проявляется довольно характерными синдромами: задержка роста (75%), микроцефалия (50%), выступающая лобная часть, напоминающая по форме коробку (75%), уплощение носа (70%), умеренно выраженное косоглазие (65%), удлинённые глазные щели и голубые склеры (60%), значительное укорочение носа (65%). Более благоприятно протекает заболевание у детей, инфицированных в возрасте старше 1 года. В мире в основном это дети, инфицированные гемотрансфузионным путем. До развития СПИДа у них проходит 5,5 - 7 лет, диагностируется заболевание в среднем через 17 мес. Клиника болезни также отличается от взрослых: пневмоцистная пневмония встречается реже, ее как бы заменяет лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП), протекающая значительно доброкачественнее. Для этих детей типичны такие вторичные инфекционные заболевания, как кандидозный стоматит и эзофагит, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр, вторичные поражения (Волкова В.И., 1999; Козенко Л.И., 1999; Кравченко А.В., 2000; Попова И.А., 2000; Белозеров Е.С., 2010; Максимов К.Л., 2003; Макарова Н.Ю., 2003; Петрова А.Г., 2003; Chiara 1999; Daar E.S., 2001).

Результатами работы Сулоева С.В. (2005) выявлено, что клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей тоже отличаются от проявлений у взрослых, у которых типичными проявлениями острой фазы ВИЧ-инфекции и сероконверсии служат лихорадка, боль в горле, увеличение лимфоузлов и мононуклеозоподобный синдром. У детей с перинатальным заражением ВИЧ лихорадочной фазы не бывает. Клинически выраженную инфекцию классифицируют в зависимости от тяжести симптомов

По мнению Петрова А.Г. и соавт (2003), на характер течения, выраженность клиники больного ребенка влияет время появления суперинфекций. Так, у детей с рано выявленным персистирующим кандидозным стоматитом, эзофагитом, пневмоцистной пневмонией, период выживаемости составляет в среднем 12 мес., в то время как у детей с повторными бактериальными инфекциями или ЛИП этот период колеблется от 50 до 77 мес.

Проведенный анализ Т.Х. Мирзоевым (2010) показал, что наиболее частыми признаками как врожденной, так и приобретенной ВИЧ-инфекции у детей являются персистирующая генерализованная лимфаденопатия, гепато-спленомегалия, снижение массы тела, лихорадка, диарея, отставание в психомоторном развитии, тромбоцитопения с геморрагическими проявлениями, анемия. Иммунодефицит повышает восприимчивость детского организма к различным инфекциям и отражается на их течение: дети чаще переносят ОРВИ, у них весьма часто возникают тяжелые бактериальные инфекции с тенденцией к затяжному, рецидивирующему течению и генерализации. Нередко отмечаются диссеминированная CMV-инфекция, герпетическая инфекция и токсоплазмоз. У этих детей реже встречается микобактериоз, криптоспоридиоз и криптококкоз, зато чаще развиваются кандидозные поражения кожи и слизистых оболочек. особенно в стадии СПИД, более, чем у половины больных детей развиваются тяжелые, часто рецидивирующие инфекции, вызванные *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella*. Причем, эти патологические процессы настолько характерны, что многие клиницисты считают их СПИД-ассоциируемыми суперинфекциями у детей (Потекаев Н.С., 1999; Рахманова А.Г. и др., 1999; Шахгильдян В.И.. 2000; Максимов С.Л., 2003; Петрова А.Г., 2004; Ghebrekidan H 1998; Soriano V., 2000; Gisselquist D., 2002).

Из литературными источниками известно, что почти каждый второй ребенок страдает бактериальными инфекциями, у них встречаются гнойный отит, мени-

нгиты, наблюдаются тяжелые гнойные поражения кожи при сопутствующей экземе, типичны массивные бактериальные пневмонии с абсцедированием и выпотом в плевральную полость, неоднократные эпизоды бактериального сепсиса, встречается бактериальная инфекция костей, суставов (Вовк А.Д., 1999; Галегов Г.А., 1999; Рахманова А.Г., 2000; Рытик П.Г., 2000; Смирнов Г.Г., 2000; Петрова А.Г., 2004; Покровский В.В., 2004; Сулоева С.В., 2005; Brodt H.R., 1999; Tieve H.A., 2000; Dunne A.L., 2001; Greenshan J.S., 2002).

По мнению некоторых авторов, в отличие от взрослых, больных СПИДом, бактериальные инфекции у которых представляют собой лишь часть вторичных инфекционных заболеваний, у детей они являются основными причинами заболеваемости и смертности. Такое течение напоминает клиническую картину у больных с гипогаммаглобулинемией. CDC на этом основании включил бактериальные инфекции у детей в список “индикаторных” болезней, при которых диагноз ВИЧ-инфекции предполагается без исследования на наличие сероконверсии. Но подобная клиника характерна для детей, инфицированных внутриутробно (Кубанова А.А., 2000; Петрова А.Г., 2003; 2004; Покровский В.В., 2003; 2004; Рахманова А.Г., 2004; Сулоева С.В., 2005; Тимченко В.Н. и др., 2010; Kademani 1999; Yubault V., 2000; Kallestrup 2003).

К особенностям клиники ВИЧ-инфекции у детей, инфицированных внутрибольнично, относится более быстрое развитие патологического процесса организме ребенка в виде преобладания клинически выраженных стадий ВИЧ-инфекции, по сравнению с взрослой группой больных. У половины (55%) детей в момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции превалировала клиника вторичных заболеваний, в то время как среди взрослых в стадии вторичных заболеваний находилось только каждый десятый. Очевидно, это объясняется ранним возрастом в момент инфицирования, изначально тяжелым преморбидным фо-

ном и, возможно, парентеральным путем передачи вируса, когда в кровь поступает одновременно большая доза инфекта (Петрова А.Г., 2008).

По данным литературы, у больных ВИЧ-инфекцией детей характерными являются инфекции, вызванные вирусами простого герпеса (HSV), цитомегаловирусом (CMV), вирусом Эпштейна Барр (EBV). В то же время среди суперинфекций практически отсутствуют часто встречаемые у взрослых больных такие заболевания, как токсоплазмоз, криптококкоз и некоторые другие паразитозы. Можно полагать, что это связано с редкостью у детей раннего возраста первичного инфицирования, как условия последующей реактивации паразитозов (Покровский В.В. 2004; Рахманова 2004; Петрова 2004; Сулоева 2005).

По данным Макарова Н.Ю. и соавт. (2003), наряду с вирусными заболеваниями у детей довольно часто развиваются микозы, среди суперинфекций они составляют четвертую часть (24,7%). Ведущую роль играет кандидоз, в том числе кандидозные поражения желудочно-кишечного тракта выявляются в 18,3%, распространенные формы кандидоза, протекающего с поражением мочеполовой системы, кожных покровов и других органов – в 5,5%. А.Г.Рахманова и соавт. (2003) считают, что криптококковая инфекция характеризуется поражением ЦНС в виде менингита, редкой, но тяжелой патологией у детей, на долю которой приходится 0,91% среди всех детей.

В отечественной и зарубежной литературе есть данные, что протозойная инфекция в структуре сурперинфекций составляет 12% и представлена токсоплазмозом и пневмоцистозом. Меньше всего в структуре заболеваний у детей, больных ВИЧ-инфекцией, занимают онкологические заболевания. Следовательно, к особенностям суперинфекций у детей следует отнести бактериальную бронхолегочную патологию, на фоне которой, как правило, развиваются типичные для больных ВИЧ/СПИД вирусно-протозойно-грибково-микобактериальные заболевания. Но именно последние определяют клиническую картину

ВИЧ/СПИД, тяжесть течения и исход болезни (Рахманова А.Г., 2000; Рытик П.Г., 2000; Смирнов Г.Г., 2000; Петрова А.Г., 2004; Покровский В.В., 2004; Brodt H.R., 1999; Tieve H.A., 2000; Dunne A.L., 2001; Greenshan J.S., 2002).

В исследованиях Шугаева С.Н. и соавт. (2008) выявлено, что туберкулез на первом году заболевания не наблюдался в детской группе больных, в основном его диагностировали на 2 и 3-м годах от начала болезни, в основном в виде туберкулеза внутригрудных лимфатических желез.

На сегодняшний день недостаточно данных о течении бактериальных заболеваний ЛОР-органов у ВИЧ инфицированных детей, в частности о частоте и характера оториноларингологической манифестации ВИЧ-инфекции у детей.

1.2. Антиретровирусная терапия

В настоящее время эпидемия ВИЧ/СПИД в Республики Узбекистан представляет собой социо-медико-биологическое явление, отличающееся динамичностью, нарастающим негативным эффектом, и сочетает в себе признаки чрезвычайной ситуации и долговременной проблемы. Она требует как принятия мер немедленного реагирования, так и разработки системы длительной защиты и противодействия. Динамика изменения общего числа ВИЧ-инфицированных в Республики Узбекистан показывает, что, начиная с 1999 г., распространение ВИЧ/СПИД приобрело угрожающий характер. Численность ВИЧ-инфицированных, выявленных только в течение 1999-2001гг., составила абсолютное итоговое большинство за весь предшествующий период статистического наблюдения. С 2001 г. наметилась тенденция к снижению числа вновь выявляемых ВИЧ-инфицированных, но показатель распространенности неуклонно продолжает нарастать (Бекзентеев Р.Р., 2001; Покровский В. В. и др. , 2003; Бартлетт Дж., 2006; Bakshi, S. S., 1997; Ernst E., 1997; UNICEF and WHO 2002.).

По оценкам экспертов ВОЗ, снизить темпы развития эпидемии возможно, в том числе, за счет активного лечения ВИЧ-инфицированных. При этом надо отметить, что уже через 3 года после открытия ВИЧ, в 1987 г., был зарегистрирован первый препарат, зидовудин, целенаправленно воздействующий на вирус. В дальнейшем были открыты десятки подобных препаратов, получивших общее название антиретровирусных (АРВ) средств. Было показано, что АРВ-препараты (АРВП) подавляют деление вируса, замедляют прогрессирование заболевания; их применение приводит к редуцированию клинических симптомов СПИДа. АРВ-средства являются основным методом фармакотерапии СПИДа, они используются для замедления прогрессирования ВИЧ-инфекции, профилактики ее передачи от матери ребенку, а также профилактики профессионального заражения медицинских работников в случае аварийных ситуаций (Зайхнер С., 2006; Barditch-Crovo, 2001; Van Heeswijk P.P., 2002; UNAIDS, 2004; Castagna A, 2005).

Из литературных данным известно, что одной из проблем подавления вируса иммунодефицита человека является его высокая мутагенность, то есть способность варьировать свою ДНК и таким образом вырабатывать жизнеспособные мутации даже в неблагоприятных условиях. Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ или ВАРТ) в метод терапии вируса иммунодефицита человека состоящая в приёме трёх или четырёх препаратов в противоположность монотерапии, применявшейся ранее, к которому вирус быстро приспособивался. Благодаря ВААРТ большинство ВИЧ-инфицированных могут в настоящее время вести нормальный образ жизни. Применение трёх препаратов позволяет эффективно подавлять не только имеющуюся в организме разновидность вируса, но и его естественные мутации (Рахманова А.Г., 2004; Белозеров Е.С., 2010; Kline, M. W., 1996; Linssen-Schuurmans C.D., 1998; Hertogs, K., 1998; Recommendations, 2006).

Также известно, что по принципу действия все компоненты делятся на следующие группы: ингибиторы обратной транскриптазы трёх видов в нуклеозидные, нуклеозидные и ингибиторы протеазы. В последнее время ведутся активные испытания ещё одного перспективного вида, называемого ингибитором слияния (Nachman, S. A., 2000; Saez-Llorens, X., 2003; Wynn G.H., 2004).

Вирус может выработать устойчивость к определенному препарату, если он принимается нерегулярно или в недостаточных дозах. Такую устойчивость принято называть резистентностью. Существуют штаммы (разновидности) вируса, резистентные к препаратам того или иного класса; мутации резистентности постепенно накапливаются в резистентные штаммы становятся более распространёнными. Если пациент инфицирован штаммом ВИЧ, устойчивым по отношению к препаратам нескольких классов, подобрать эффективный вариант ВААРТ и тем самым отложить наступление стадии СПИДа становится очень затруднительным (Duncan Smith-Rohrberg Maru et al., 2007).

Исследователи делают вывод, что, несмотря на свою высокую эффективность в сдерживании ВИЧ инфекции, ВААРТ не снижает вероятность развития мутаций резистентности ВИЧ. Однако она и не увеличивает вероятность ее развития (Kline, M. W., 1996; Englund, J. A., 1997; Gibb, D., 2003; De Maat M.M., 2005). Авторы исследования считают, что результаты их испытания, являющегося на данный момент самым большим рандомизированным испытанием ВААРТ, позволяют рекомендовать исследуемое вмешательство в качестве метода лечения больных с низкой приверженностью антиретровирусной терапии (АРВТ) (Kline, M. W., 1999; McKinney, 2003; Deeks SG., 2009).

Действующие в настоящее время всевозможные руководства рекомендуют начало терапии ВИЧ-инфекции при снижении уровня CD4-лимфоцитов до $0,2-0,35 \times 10^9/\text{л}$. Однако, согласно проведённому недавно исследованию, эти уровни могут быть слишком низкими, и терапия назначается слишком поздно

для получения наилучшего результата (Е.Л. Трисветова, 2004; Бикмухаметов Д.А., 2007).

По рекомендациям ВОЗ 2006 года, всем пациентам следовало начинать АРВТ, когда число CD4 (показатель силы иммунной системы) опускалось у них до 200 клеток/мм³ или ниже - на этом уровне у них обычно начинали появляться симптомы заболевания ВИЧ. Проведенные с тех пор исследования и испытания четко продемонстрировали, что более раннее начало АРВТ снижает показатели смертности и заболеваемости. Сейчас ВОЗ рекомендует начинать АРВТ при более высокой пороговой величине CD4, равной 350 клеткам/мм³ для всех ВИЧ-позитивных пациентов, включая беременных женщин, независимо от симптомов (Белоусов Ю.Б., 2006; Back DJ, 1995; De Jong, 1997; Gisolf E.H., 2000).

В ряде исследований показано, что риск вертикальной трансмиссии без профилактических мероприятий колеблется от 10 до 40%, причем из них 15-30% приходится на трансплацентарный путь передачи вируса (т. е. внутриутробное заражение), 50-75% случаев заражения имеют место во время родов и 10-20% - при грудном вскармливании (Рахманова А. Г., 2003; 2005; Покровский В. В., 2005; Мирзоев Т. Х., 2010; Мауах М. J., 1996; WHO HIV/AIDS., 2004) Также есть данные, что применение антиретровирусных препаратов для профилактики передачи ВИЧ от инфицированной женщины ее ребенку во время беременности и родов (при отказе от последующего грудного вскармливания молоком инфицированной женщины) значительно снижает риск заражения ребенка (с 30-40% до 0,5-3%). Столь высокая эффективность при достаточной безопасности для матери и плода доказана лишь для схем с применением азидотимидина, которые приводятся в общепринятых рекомендациях (Рахманова А. Г., 2003; 2005; Мирзоев Т. Х. , 2010; Маха, М. А., 2000; Kline, M.W., 2001;).

Мауах М. И. и соавт., Сао У. и соавт. отмечают, что основное внимание при назначении АРВТ беременной женщине должно уделяться степени репликативной активности ВИЧ; при обсуждении вопроса о кесаревом сечении следует учитывать уровень «вирусной нагрузки».

Профилактика перинатального заражения ВИЧ включает применение антиретровирусных препаратов в период беременности, родов, а также у новорожденного (Воронин Е. Е., 2001; Рахманова А. Г., 2003; 2005; Ястребова Е. Б., 2005; Мирзоев Т. Х. , 2010; Carpenter Ch.C.J.,1996; Kline, M. W., Van Dyke, 1998; Guay L. A.,1999; Krogstad P.,1999;).

По данным литературы, АРВТ назначается детям с подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция», нуждающимся в специфическом лечении. Цель АРВТ у детей - предотвратить клиническое прогрессирование заболевания, создать условия для формирования, сохранения и восстановления иммунной системы, тем самым увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество. Основной механизм достижения этой цели – максимально и надежно подавить репликацию ВИЧ в организме ребенка с помощью антиретровирусных препаратов (Parmeggiani A.,1995; Spector, S. A., 1997; Starr, S. E., 1999; Rodriguez-Barrios F., 2004). Маха, М. А. (2000) считает что, необходимо составлять комбинации препаратов таким образом, чтобы минимизировать токсичность терапии и сохранить возможность использования других АРВП в дальнейшем.

По мнению многих авторов, решение о необходимости начала АРВТ принимается на основании оценки клинических, иммунологических и вирусологических параметров с учетом возраста ребенка и психосоциального статуса ребенка и лиц, осуществляющих уход за ним. Вопрос об оптимальном времени начала АРВТ при ВИЧ-инфекции остается в центре внимания. CD4-лимфоциты являются первичной целью, которую атакует ВИЧ, и снижение их числа ведет к состоянию иммунодефицита и оппортунистическим инфекциям (Покровский В.

В., 2003; Рахманова А. Г., 2005; Starr, S. E., 1999; Yogev, R., 1999; Thorner A.R., 2003). По исследованиями Рюмина И. И. (2004), именно показатели CD4-лимфоцитов являются важнейшим критерием для начала лечения. Оценка иммунного статуса у детей осуществляется в зависимости от возраста:

– у детей в возрасте до 5 лет - на основании процентного содержания CD4-лимфоцитов;

– у детей в возрасте 5 лет и старше - на основании абсолютного количества CD4-лимфоцитов, как и у взрослых. Это связано с возрастными особенностями гемограммы (возрастные колебания количества лимфоцитов и, соответственно, абсолютного количества CD4-лимфоцитов), а также незрелостью иммунной системы у детей младше 5 лет. На основании показателя CD4-лимфоцитов выделяют четыре иммунные категории: 1-я – отсутствие иммунодефицита, 2-я - умеренный иммунодефицит, 3-я - выраженный иммунодефицит и 4-я – тяжелый иммунодефицит.

Авторы рекомендуют в процессе проведения АРВТ осуществлять комплексный контроль ее эффективности и безопасности с использованием анамнестических, клинических и лабораторных методов. Залогом успеха АРВТ у детей является максимальная приверженность родителей/опекунов детей лечению, рациональный выбор схемы АРВТ, выбор первоначального режима АРВТ с учетом возможности использования в последующем максимального числа АРВП, учет возможности наличия у пациентов устойчивых к лекарствам штаммов ВИЧ. По мнению ряда авторов, для оценки эффективности терапии существует клинические, иммунологические и вирусологические критерии. Критерием иммунологической эффективности служит прирост количества CD4-лимфоцитов на 25-50 кл/мкл через 24-48 недель от начала АРВТ. Вирусологический успех выражается в снижении вирусной нагрузки на 0,7-1 log₁₀ копий /мл через неделю, на 1,5-2 log₁₀ копий /мл через мес. и до уровня 1,69

log₁₀(<50 копий/мл) через 16-24 недели от начала терапии. Клиническая эффективность определяется как отсутствие эпизодов новых оппортунистических инфекций или обострение латентных оппортунистических инфекций через три месяца от начала АРВТ (Беляева ВВ., 2003; Покровский В. В., 2005; Boulieu R., 1997; Gisolf E.H., 2000; De Maat M.M.,2005).

Стандарты по проведению АРВТ в основном разрабатывались для применения в странах с высоким и средним уровнем экономического развития; потом они стали использоваться в странах с ограниченными ресурсами. Однако в апреле 2002 г. ВОЗ опубликовала рабочую версию рекомендаций для стран с ограниченными ресурсами (последнее обновление было сделано в декабре 2003 г.). Эти рекомендации были разработаны для того, чтобы увеличить количество получающих АРВТ терапию ВИЧ-инфицированных в странах с ограниченным финансированием и недостаточно развитой инфраструктурой для предоставления помощи ВИЧ-инфицированным. Применение этих рекомендаций даст возможность миллионам ВИЧ-инфицированных, живущих в странах с ограниченными ресурсами, получать необходимую помощь. Поскольку во многих странах с низким уровнем экономического развития возможности проведения лабораторных исследований крайне ограничены, в этих рекомендациях приведены алгоритмы принятия решений о назначении АРВТ при отсутствии возможности определения вирусологических показателей или количества лимфоцитов CD4 (Покровский В. В., Юрин О. Г., 2003; Kline, M. W., 1996; Burchett, S., 1998; Gisolf E.H., 2000; UNAIDS, 2004; De Clercq E. 2004).

Согласно рекомендациям ВОЗ, показаниями для назначения комбинированной АРВТ детям младше полутора лет служат либо III стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ (т. е. наличие клинических симптомов СПИДа), либо выраженное симптоматическое течение ВИЧ-инфекции независимо от процентного содержания лимфоцитов CD4, либо I-II стадия ВИЧ-инфекции по

классификации ВОЗ и процентное содержание лимфоцитов CD4 <20% (Pregnancy and , 2002; UNAIDS, 2004; Зайхнер С., Дж. Рид. 2006; Sharma P.L.,2004; Mortality, 2006).

Как доказали в своих исследованиях Зайхнер С., Дж. Рид. (2006), если определить количество лимфоцитов CD4+ не представляется возможным, то АРВТ назначают всем детям младше полутора лет с III стадией ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ независимо от общего количества лимфоцитов, а также детям со II стадией ВИЧ-инфекции, если общее количество лимфоцитов <2500 мкл-1.

В некоторых регионах с ограниченными ресурсами вирусологические исследования не проводятся, поэтому точный диагноз ВИЧ-инфекции ребенку можно установить только после достижения им 18-месячного возраста, а к этому возрасту у ребенка могут развиваться выраженные симптомы ВИЧ-инфекции. Поэтому при наличии у ребенка антител к ВИЧ, оппортунистического заболевания, входящего в определение СПИДа (III стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ) и процентного содержания лимфоцитов CD4 <20% рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении АРВТ даже при отсутствии результатов вирусологических тестов. Тест на антитела к ВИЧ следует повторить в возрасте 18 месяцев для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции; терапию следует продолжать только при обнаружении антител к ВИЧ. Если определить количество лимфоцитов CD4+ не представляется возможным, то детям младше полутора лет с неподтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции АРВТ назначать не следует, даже если присутствуют клинические симптомы (Покровский В. В. и др., 2003; Рюмина И. И. 2004; Зайхнер С.,2006; Мирзоев Т. Х. 2010; Pregnancy and, 2002; McKinney, R. E., 2003; UNAIDS, 2004; Sharma P.L.,2004; Mortality, 2006).

Есть данные что, абсолютным показанием к назначению АРВТ детям старше полутора лет, у которых обнаружены антитела к ВИЧ, служит III стадия

ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ (т. е. наличие клинических симптомов СПИДа) независимо от процентного содержания лимфоцитов CD4. У детей с I-II стадией ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ показанием к началу терапии служит уменьшение процентного содержания лимфоцитов CD4 до величины ниже 15%. При невозможности определения количественных показателей лимфоцитов CD4 лечение показано детям с III стадией ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ независимо от общего количества лимфоцитов и детям со II стадией ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ, у которых общее количество лимфоцитов ниже 1500 мкл-1 (Фаучи Э., 2004; Рахманова А. Г., 2005; Зайхнер С., 2006; Sadler, B. M., 2001; UNAIDS, 2004).

Было выполнено несколько рандомизированных клинических испытаний III фазы с участием детей, в ходе которых проводилось непосредственное сравнение различных схем АРВТ. При составлении рекомендаций по проведению АРВТ у детей учитывались результаты клинических исследований (прежде всего с участием детей, а также взрослых), в которых с помощью той или иной схемы терапии были достигнуты устойчивое подавление репликации вируса, улучшение иммунологических показателей и клинического состояния (при наличии таких данных); риск развития и виды токсичных побочных эффектов АРВП, входящих в схему терапии; наличие лекарственных форм, пригодных для лечения детей, и их вкусовые свойства; частота приема препаратов, требования к режиму и рациону питания; возможные лекарственные взаимодействия (Shelton MJ, 2001; Delfraissy, J., 2003; Gallicano K., 2003; Зайхнер С., 2006).

В клинической фармакологии схемы АРВТ подразделяются на схемы выбора; схемы, рекомендуемые в качестве альтернативы; схемы, назначаемые в особых случаях; не рекомендуемые схемы; схемы, не рекомендуемые по причине отсутствия достаточного количества данных (Зайхнер С., 2006; Centers for Disease, 1998)

Основу каждой рекомендованной схемы составляет комбинация двух нуклеозидным или нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ), к которой добавляют либо ингибиторам протеазы (ИП), либо ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ), либо еще один НИОТ (Зайхнер С., 2006).

Многие исследователи изучали эти схемы и выявили что, у каждой схемы терапии, включающей препарат определенного класса, свои преимущества и недостатки. Схемы, включающие ИП, обладают высокой противовирусной активностью, однако к их недостаткам относятся необходимость приема большого количества таблеток и неприятный вкус жидких лекарственных форм (Покровский В. В. и др., 2003; Рюмина И. И. 2004; Зайхнер С.,2006; Мирзоев Т. Х. 2010; Pregnancy and, 2002; McKinney, R. E., 2003; UNAIDS, 2004; Sharma P.L.,2004; Mortality, 2006).

Покровский В. В. и соавт. (2003) считают, что схемы, включающие ННИОТ, достаточно эффективны, лекарственные формы обладают хорошими вкусовыми свойствами, однако эти препараты характеризуются низким генетическим барьером формирования резистентности, и при недостаточном снижении вирусной нагрузки у вируса быстро формируется перекрестная устойчивость ко всем препаратам класса ННИОТ. Применение схемы терапии из трех НИОТ позволяет сохранить возможность назначения препаратов других классов в будущем, однако обладает меньшей противовирусной активностью по сравнению с другими схемами. Среди препаратов одного класса есть более предпочтительные для применения у детей по причине более обширного опыта применения в педиатрической практике, особенностей имеющихся лекарственных форм (в том числе вкусовых свойств и количества жидкой лекарственной формы на один прием, количества и размера таблеток или капсул на один прием), менее жестких требований к режиму и рациону питания и условиям хранения,

менее тяжелых токсических побочных эффектов, как развивающихся немедленно, так и отдаленных.

По данным литературы у детей, инфицированных перинатально при отсутствии профилактического лечения в 14% диагностируется СПИД в течение первого года их жизни, в 11-12% диагноз СПИД устанавливается в каждый последующий год, а к 4 году жизни у половины инфицированных детей устанавливается диагноз конечной фазы болезни - СПИДа. У этих детей отмечаются высокие показатели общей смертности: в возрасте до 5 лет умирает каждый четвертый ВИЧ-позитивный и 12% ВИЧ-негативных детей, тогда как в контрольной группе детей от здоровых матерей этот показатель не превышает 5%. По данным авторов, среди ВИЧ-инфицированных детей в результате вертикальной передачи большая часть умирает, не дожив до 5 лет (Рахманова А. Г., 2005; Зайхнер С., 2006; Бикмухаметов Д.А., 2007; Мирзоев Т. Х. 2010; Белозеров Е.С.,2010; Carpenter Ch.C.J., 1996; Gulick, R. M., 1997; Luzuriaga, K., 1997).

Комбинированная антиретровирусная терапия (КАРТ) целиком и полностью изменила прогноз ВИЧ инфекции, превратив ее из смертельного в хроническое заболевание, требующее постоянного приема лекарств. Однако, несмотря на все ее успехи, у части больных наблюдаются однократные или, в худших случаях, множественные эпизоды неудачи/несостоятельности терапии, то есть на фоне терапии у больных повышается вирусная нагрузка (ВН) или снижается уровень CD4 лимфоцитов. Такие ситуации рассматриваются как соответственно вирусологическая или иммунологическая неудача. На практике в большинстве случаев любой вирусологической неудачи приходится менять состав КАРТ. Если это происходит несколько раз, то у больного резко сокращается выбор активных АРВП (Deeks SG, 2009).

Также у части больных наблюдается случаи побочного действия от препарата (Бартлетт Дж. 2006;2007; 2008; Centers 2001; Mallon 2003; David L. 2007; Wang C., 2006).

Диарея является побочным эффектом многих препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции. Наиболее часто вызывают диарею ритонавир и другие ингибиторы протеазы. Часто диарея является преходящим, временным побочным эффектом, наблюдающимся в начале терапии или при смене схемы АРВТ. По исследованиям многих авторов, диарея проходит через несколько дней или недель, по мере того как организм привыкает к АРВТ (Бартлетт Дж. Г. 2006; Канестри В.Г. 2009; Carr et al. 1998; Wang C., 2006; Lazo M., 2007).

Также, достаточно частым побочным эффектом от АРВТ является тошнота и рвота и чаще определяется только в начале лечения. По мнению Канестри В.Г. (2009) особое внимание требуется тем, у кого тошнота и рвота возникла при приеме абакавира (Зиаген, Кивекса), для того чтобы исключить реакцию гиперчувствительности на этот препарат. Кроме абакавира это реакция может быть связано с приемом невирапина, фузеона, фосампренавир. Реакция гиперчувствительности на эти препараты бывает реже, чем на абакавир. Теоретически реакция гиперчувствительности может возникнуть при приеме любого препаратом и обусловлена она индивидуальными и генетическими особенностями организма больного. В 90% случаев реакция гиперчувствительности к абакавиру развивается в первые шесть недель лечения. Первые признаки такой реакции - повышение температуры тела, сыпь (папулезная или по типу крапивницы), диарея и боли в животе, слабость, тошнота, рвота, боли в мышцах, кашель, одышка (Бартлетт Джон, Галлант Джоэл 2007; Канестри В.Г. 2009; Deeks SG et al. 2009).

Многие авторы считают, что сыпь как побочный эффект встречается не очень часто, она может быть вызвана разными препаратами: абакавир, эмтри-

цитабин, невирапин, эфавиренц, этравирин, фосампренавир, атазанавир, типранавир и энфувиртид. Легкая или умеренно выраженная сыпь на коже появляется у 5% людей, принимающих эфавиренц, и у 20% людей, принимающих невирапин, в первые несколько недель лечения. Чаще всего она исчезает через несколько недель и больше не появляется (Зайхнер, 2006; Duncan Smith-Rohrberg 2007; Бартлетт Дж., Галлант Дж. 2008;).

По данным Мартинеза (2001), сыпь от невирапина чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Не следует начинать лечение с невирапина если уровень CD4-клеток выше 250 клеток/мкл у женщин, и 400 клеток/мкл у мужчин. При таких показателях прекращают прием невирапина из-за сыпи примерно 5% пациентов. Следует также учитывать, что иногда у больных на фоне АРВТ могут развиваться тяжелейшие аллергические реакции по типу синдрома Лайелла, Стивенса-Джонсона.

Такие симптомы как сухость кожи, потрескавшиеся губы и проблемы с ногтями иногда встречаются у людей, живущих с ВИЧ, но обычно это связано с ВИЧ-инфекцией, а не с АРВП. Чаще всего вызывает проблемы с кожей, ногтями и волосами индинавир (Криксиван). Поскольку этот препарат в настоящее время используется редко, лучше всего сразу заменить индинавир на другое средство (Carr et al. 1998; Martinez et al. 2001; Бартлетт Джон, Галлант Джоэл. 2007; Lazo M., 2007; Бартлетт 2008; Канестри В.Г. 2009).

В работах Канестри В.Г. и соавт (2009) показано, что эфавиренц вызывает особые побочные эффекты со стороны центральной нервной системы: изменения настроения, нарушения сна, тревожность, головокружения, не похожие на действие других препаратов АРВТ. В той или иной степени эти симптомы отмечаются практически у всех больных, кто принимает этот препарат. В большинстве случаев они выражены очень умеренно и с ними легко справиться. Побочные эффекты от эфавиренца могут начаться буквально с первых часов

после приема первой таблетки, но чаще появляются в первые несколько недель лечения. Спустя какое-то время они становятся легче и проходят вовсе. К побочным эффектам со стороны нервной системы относят появление депрессии, вплоть до суицидальных мыслей или возникновение паранойи. Почему это происходит при приеме эфавиренца до конца неясно.

Среди побочных эффектов антиретровирусной терапии липодистрофический синдром (ЛДС) занимает особое место. В контексте ВИЧ-инфекции ЛДС стали называть аномальное распределение жировых отложений в сочетании с метаболическими нарушениями у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ингибиторы протеазы (Carr et al. 1998). ЛДС не только часто встречается, но и представляет серьезную угрозу для сердечно-сосудистой системы из-за метаболических нарушений, последствия которых в точности пока неизвестны. Кроме того, согласно данным ряда исследователей, изменение телосложения отрицательно сказывается на жизни пациентов и приводит к нарушению приверженности к терапии. Несмотря на всю клиническую важность ЛДС, его патогенез, профилактика, диагностика и лечение изучены явно недостаточно. Отсутствие четкого определения ЛДС отражает непостоянство его клинических проявлений с одной стороны, и усложняет диагностику и сравнительные клинические исследования - с другой (Carr et al. 1998; Mallon et al. 2003; Хоффман Ч., 2008; Канестри В.Г. 2009).

Впоследствии к ЛДС стали относить и другие нарушения, в частности - остеопению и повышение уровня лактата в крови. Распространенность ЛДС по данным популяционных исследований оценивается в 30-50%.

Очень часто описанным выше изменениям внешности при ЛДС сопутствует комплекс метаболических нарушений. К ним относятся периферическая и печеночная инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия, сахарный диабет II типа, гиперхолестеринемия, повы-

шение уровня свободных жирных кислот и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Нередко эти метаболические нарушения появляются и нарастают до того, как станет заметным перераспределение жировой ткани. Частота инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе в разных публикациях составляет от 20 до 50%, в зависимости от характера и методов исследования. Сахарный диабет развивается реже - в 1-6% случаев. У больных с липодистрофией отмечается самая высокая частота метаболических нарушений (Carr et al. 1998; Martinez et al. 2001; Duncan Smith-Rohrberg Maru et al. 2007; Хоффман Ч., 2008).

Гиперлипидемия - частый побочный эффект АРВТ, особенно при лечении ингибиторами протеаз. Самое распространенное нарушение липидного профиля - гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия. Липидные показатели обычно достигают плато и стабилизируются через несколько недель от начала АРВТ. Гиперлипидемию могут вызывать все ингибиторы протеаз, хотя и в разной степени. Например, есть данные, что атазанавир (Реатаз®) чаще вызывает дислипидемию и инсулинорезистентность. Ритонавир (Норвир®), наоборот, чаще вызывает гипертриглицеридемию, причем ее риск зависит от уровня препарата в крови (Mallon et al. 2003; Бартлетт Дж., Галлант Дж. 2008; Хоффман Ч., 2008).

Важно отметить, что ВИЧ-инфекция сама по себе может вызывать нарушения липидного обмена. При прогрессировании заболевания уровни общего холестерина снижаются, а триглицеридов - повышаются.

ВОЗ также рекомендует странам прекратить использование ставудина, или d4Т, из-за его длительных необратимых побочных реакций. Ставудин до сих пор широко применяется в качестве терапии первой линии в развивающихся странах из-за его низкой стоимости и широкого наличия. Рекомендуется применять зидовудин (AZT) или тенофовир (TDF) как менее токсичные и в рав-

ной мере эффективные альтернативные варианты (Кулаков В. И., 2003; Spector, S. A., 1997; Wathen, L., 1998; Laroche M., 1998; McKinney, 1998).

В литературе имеются данные о проведении АРВТ у детей, побочные действия и схемы. Но нет исследований, посвященных применению ВААРТ у ВИЧ-инфицированных детей с ЛОР-заболеванием.

1.3. Актуальность ЛОР заболеваний у детей и у ВИЧ-инфицированных детей

Вопросы диагностики и лечения острых и хронических инфекционных заболеваний ЛОР–органов не теряют своей актуальности, что подтверждается высоким уровнем заболеваемости и обращаемости пациентов к врачам общей практики и оториноларингологам. Нераспознанными остаются варианты хронического, затяжного течения заболевания, случаи возникновения синдрома системного воспаления (SIRS – systemic inflammatory response syndrome), развития тяжелых, угрожающих жизни осложнений (Крюков А.И и др. (2004); Лопатин А.С. (2002); Морозова С.В.(2005)). Данная проблема приобретает жизненно важное значение не только для оториноларингологии, но и для медицины в целом. Инфекционные заболевания ЛОР–органов – весьма обширная группа воспалительных заболеваний, каждое из которых человек переносит несколько раз в жизни.

По данным литературы, условное выделение в респираторном тракте верхних и нижних отделов считается общепринятым. В патологический процесс при острой респираторной инфекции могут вовлекаться как верхние, так и нижние отделы дыхательного тракта. При этом степень повреждающего эффекта различных отделов респираторных путей, их клинической выраженности и значимости существенно различаются, что и позволяет, с определенной долей условности, говорить о преимущественном воспалении верхних или нижних

дыхательных путей (Беляков В.Д., 2001; Бедрина и др., 2007; Затолока и др, 2008; Ключников С.О., 2009).

К заболеваниям верхних дыхательных путей относят те нозологические формы респираторной патологии, при которых локализация очагов поражения расположена выше гортани. Среди клинических форм заболеваний верхних дыхательных путей различают ринит, фарингит, назофарингит, тонзиллит, синусит, ларингит, эпиглотит. К данной группе заболеваний принято также относить острый средний отит. Из представленных 60% случаев до 52% составляет патология глотки и носоглотки, около 24% - заболевания пазух носа, инфекции (насморк), к остальным 30-33% относятся заболевания уха (острый и хронический отит, евстахеит). В структуре хронической патологии ЛОР-органов преобладают заболевания глотки 60,6%, второе ранговое место занимает хроническая патология носа и околоносовых пазух 28,0%, третье ранговое место занимает патология уха 4,9% (Суздаденков А.В., 2002; Юлиш Е.И., 2003; Крюков А. И., 2005; Никонова И (2007); Харит С.М., 2007; Nealy GB., 1996; Wald E.R.,1997).

Среди заболеваний нижних отделов респираторного тракта выделяют такие клинические формы, как трахеит, трахеобронхит, бронхит и пневмонию. Значение этих заболеваний определяется их чрезвычайной распространенностью, особенно в детском возрасте (Таточенко В.К., 2000; Юлиш Е.И., 2006; Sinopalnikov A.I., 1998; McIntosh K., 2002;).

Следует отметить, что большое количество пациентов, страдающих с острыми воспалительными заболеваниями ЛОР–органов нередко в первую очередь попадают в поле зрения врачей общей практики, хронические воспалительные заболевания слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух остаются наиболее распространенными и упорно-протекающими патологическими состояниями верхних дыхательных путей, а острый средний отит (ОСО)

занимает ведущее место в ряду неинвазивных бактериальных инфекционных заболеваний, особенно в детском возрасте (Дворецкий Л.И., 2003; Ярцев М.Н., 2006; Козлов Р.С., 2007; Шамшева О.В., 2008; van Buchem FL., 1997; Rovers M.M., 2006). Кроме того, после диагностических и лечебных манипуляций в ротоглотке в 18–58% случаев выявляется бактериемия, возбудителем которой является гемолитический стрептококк (Волосовец А.П., 2007; Коровина Н.А., 2010; Dagnelie CF. 1994). По мнению Бурда И. (2010) наиболее опасны заболевания ЛОР-органов у детей. Так, синуситы у детей до 3 лет в 95% случаев протекают с осложнениями, 10–22% из которых составляют гнойно-септические орбитальные процессы с возможным исходом в слепоту; в 2,1% случаев развиваются внутричерепные осложнения. Он считает что, актуальность проблемы заболеваний ЛОР-органов обусловлена тем, что она выходит за рамки оториноларингологии и тесно связана с бронхолегочной патологией, аллергизацией организма, изменениями в местном и гуморальном иммунитете.

По исследованиям Крюков А. И. и соавт. (2010), частота встречаемости ОСО среди населения составляет около 2,5%. Среди всех заболеваний уха средние отиты составляют примерно 50%, а у детей этот показатель приближается к 70%. Среди заболеваний уха ОСО занимает второе место по развитию таких тяжелых осложнений, как менингит, абсцесс мозга, тромбоз сигмовидного синуса, лабиринтит, парез лицевого нерва, мастоидит, сепсис. В результате неверного или неполноценного лечения острого среднего отита во многих случаях развивается хронический средний отит.

Согласно исследованиям Бедрина Е.А. (2008), болезни органов дыхания и органов чувств, к которым относится ЛОР-патология, занимают одно из ведущих мест в структуре детской заболеваемости и имеют тенденцию к росту. Это обуславливает важное медико-социальное значение данной патологии, особен-

но у школьников - самой большой группы детской популяции (Онищенко Г. Г., 2001; Позднякова М. А., 2006; Тарасова О. В., 2007).

Тарасова О. В. и соавт. (2007) в своих работах изучали влияние медико-социальных и биологических факторов на формирование оториноларингологической патологии у детей. Выявлено что, школьное обучение детей последнего десятилетия характеризуется значительным ростом интенсивности образовательного процесса, что сопровождается увеличением стрессовых воздействий и перегрузкой учащихся. Поступление в школу и переход к предметному обучению приходится на период острой адаптации, характеризуются выраженными эмоциональными и адаптационными изменениями в организме ребенка, что приводит к развитию частых острых респираторных заболеваний и формированию в течение последующих лет хронической, в том числе и оториноларингологической патологии.

Также есть данные, что наиболее высокий уровень патологической пораженности хроническими ЛОР-заболеваниями наблюдается у детей младшего школьного возраста. С увеличением возраста детей наряду со снижением патологической пораженности гипертрофией небных и глоточной миндалин, хронического происходит рост патологической пораженности хроническим тонзиллитом, хроническим ринитом и синуситом (Бедрина Е. А., 2003; 2004; Вавилова В.П., 2004; Бедрина Е. А., 2005; 2006; Коровина Н.А., 2010).

Многие авторы считают, что условия, образ жизни ребенка и его семьи оказывают значительное влияние на формирование группы часто болеющих детей и возникновение хронической оториноларингологической патологии у этих детей. Наибольшее значение имеют следующие факторы риска: неблагоприятный психологический климат в семье; наличие хронической ЛОР-патологии у родителей; недостаточное употребление овощей и фруктов; низкий уровень двигательной активности школьников; наличие хронической сопутствующей

щей патологии у детей (Косяков С.Я., 2002; Бедрина Е. А., 2004; Лопатин А.С., 2006; Никонова И., 2007; Daly KA, 1999).

По литературным данным, существует множество особенностей и закономерностей ЛОР-заболеваний, характерных именно для детского возраста. Практически все они обусловлены спецификой анатомического строения носоглотки, органов слуха ребенка и меняются по мере формирования растущего организма (Тарасов А.А., 2003; Бедрина Е. А., 2004; Никонова И., 2007; Локшина Э.Э., 2010; Rice D., 1995).

В первое время после рождения у грудничков из-за незавершенного формирования костей черепа, в частности сосцевидного отростка, часто развиваются анtritы. В тоже время, пока происходит формирование синусов (пазух носа) и основная часть из них пока еще «развита», развитие большинства синуситов невозможно. Поэтому у детей в возрасте до года встречаются только этмоидиты, до трех лет – гаймориты, фронтит, может беспокоить начиная с 12 лет (если учитывать процесс акселерации, то с 10 лет). Но, что касается фронтита, то у 10% взрослых людей лобные пазухи могут просто отсутствовать. Обычно воспаление лобных пазух является следствием, осложнением вовремя невылеченного этмоидита. Случаи сфеноидита встречаются крайне редко, и у детей практически не наблюдается (Никонова И., 2007; Бедрина Е. А., 2008; Бурда И., 2010) .

Из литературных источников следует, что в детском возрасте встречаются такие заболевания ЛОР-органов, которые не возникают у взрослых: отоанtritы, папилломатоз гортани и трахеи, остеомиелит верхней челюсти, ложный круп, обструктивный ларинготрахеобронхит, юношеская ангиофиброма основания черепа, стридор, гораздо чаще встречаются врожденные пороки развития. В то же время у детей не бывает некоторых заболеваний взрослого контингента,

например, отосклероза (Серегин А. 2000; Никонова И., 2007; Шамшева О.В., 2008; Ключников С.О., 2009; Локшина Э.Э., 2010; Daly KA, 1999).

Согласно многочисленным исследованиям, некоторые заболевания ЛОР-органов у детей имеют свой «любимый» возраст. К таким заболеваниям относятся стридор (до 2-3 лет), аденоиды (5-6 лет), заглоточные абсцессы (3-5 лет) и др (Малиновской В.В., 2003; Крюков А. И., 2005; Морозова С.В., 2005; Никонова И., 2007; Бурда И., 2010).

К наиболее сложным в диагностическом плане случаям в ЛОР-практике специалисты относят так называемый заглоточный абсцесс, воспалительный процесс в лимфоузлах, локализованных на задней стенке глотки в превертебральной клетчатке. Это заболевание встречается у детей младшего возраста до 3- 5 лет (Морозова С.В., 2005; Сенцова Т.Б., 2006; Никонова И., 2007).

Воспалительные заболевания ЛОР-органов у детей довольно часто возникают в результате детских инфекций или являются проявлением пупочного, кожного сепсиса, что следует учитывать при проведении общей терапии. Воспалительные процессы ЛОР-органов у детей раннего возраста имеют распространенный характер и протекают с вовлечением других органов и систем организма. Широко распространенные заболевания носоглотки у детей являются пусковым механизмом практически всех заболеваний верхних дыхательных путей, в том числе и инфекционных (Страчунский Л.С., 2002; Тарасов А.А., 2003; Шамшева О.В., 2008; Alcaid F., 1996; Rovers M.M., 2006).

У детей чаще развиваются острые заболевания (отиты, синуситы, ангины и т.д.), которые характеризуются бурным началом, высокой степенью интоксикации, быстрым развитием осложнений (в том числе внутриглазных и внутричерепных), поэтому особенно важно незамедлительно обращаться к специалисту при появлении первых симптомов (Страчунский Л.С., 2002; Юлиш Е.И., 2007; Rovers M.M., 2006).

По данным исследований последних лет, наиболее частыми возбудителями острых и хронических заболеваний ЛОР-органов (носа, носоглотки, уха) являются пневмококк (25-30%), гемофильная палочка (15-20%), моракселла (15-20%), β -гемолитический стрептококк группы А (2-5%), золотистый стафилококк (5%) и другие микроорганизмы (20%) (Маркова Т.П., 2001; Кубылинская И.А., 2009; Бедрина Е. А., 2008; Коровина Н.А., 2010).

В настоящее время известно более 300 видов бактерий, обитающих в полостях носа и рта, хотя вызывать заболевание могут около 10-15. Основными бактериальными возбудителями острых инфекций в оториноларингологии являются пневмококк и гемофильная палочка. Реже выделяется моракселла катаралис и β -гемолитический стрептококк группы А. При хронической гнойной патологии чаще встречаются микробные ассоциации, возрастает удельный вес грамотрицательной флоры - энтеробактерий, синегнойной палочки, а также различных видов стафилококков. Особая роль принадлежит анаэробным возбудителям (до 48% случаев). Воспаление, которое развивается, чревато осложнениями: орбитальные и внутричерепные гнойные процессы, распространение по дыхательным путям, сепсис с развитием инфекционно-аллергических поражений других органов, например сердца и почек, снижение качества и продолжительности жизни (Кречикова О.И., 2001; Страчунский Л.С., 2002; Крюков А.И., 2004; Antimicrobial, 2000;).

Основными возбудителями острого риносинюита (ОРС) считаются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*: они высеваются из пазух примерно у 70-75% больных (Тарасов А.А.2003; van Buchem FL 1997). Среди прочих возбудителей называют *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* и др. Анаэробные бактерии выявляются при РС в 4–11% случаев, и основными из них являются анаэробные стрептококки (Лопатин А.С., 2002; 2006). В США ежегодно регистрируется 31

млн. случаев ОРС. По расчетным данным, в Узбекистане ОРС ежегодно переносят 10 млн. человек, но и эта цифра выглядит заниженной, так как учитывает только тяжелые манифестированные формы (узб). По данным Национального центра по статистике болезней в США, расходы, связанные с диагностикой и лечением ОРС, в 1996 году составили 5,8 млрд. долларов. В структуре заболеваемости при ЛОР-патологии лидирующее место принадлежит острому синуситу (5–10%). В среднем около 5–15% взрослого населения и 5% детей страдают той или иной формой острого и хронического синусита. По количеству назначаемых антибактериальных препаратов острый бактериальный синусит занимает пятое место в структуре гнойно-воспалительной патологии (Косяков С.Я., 2002; Лопатин А.С., 2002; Страчунский Л.С., 2002; Дворецкий Л.И., 2003; Крюков А. И., 2005; Морозова С.В., 2005; Козлов Р.С., 2009; Бойкова Н.Э., 2010; van Buchem FL, 1997; Antimicrobial T, 2000).

В последние годы в связи с широкой доступностью и нередко необоснованным назначением антибактериальных препаратов увеличивается количество антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что в свою очередь приводит к увеличению процента хронизации острого бактериального синусита, возникновению грозных осложнений (Страчунский Л.С., 2002; Тарасов А.А., 2003).

Острый средний отит (ОСО) – одно из самых распространенных заболеваний детского возраста. К 3-летнему возрасту ОСО переносят 71% детей, а за первые 7 лет жизни до 95% детей имеют в анамнезе хотя бы один эпизод этого заболевания (Daly KA, 1999). По данным НМО (Health Maintenance Organization), у 48% детей отмечаются однократные эпизоды острого перфоративного или неперфоративного среднего отита в первые 6 месяцев жизни или более 2 эпизодов за 12 месяцев жизни (Косяков С.Я., 2002; Страчунский Л.С., 2002; Дворецкий Л.И., 2003; Крюков А. И., 2005; Козлов Р.С., 2009; Бойкова Н.Э.,

2010; van Buchem FL, 1997). В основе патогенеза ОСО ведущая роль принадлежит нарушению проходимости слуховой труб, что ведет к созданию отрицательного давления в барабанной полости и транссудации жидкости. Образовавшийся экссудат изначально является стерильным, но после попадания в барабанную полость патогенных бактерий он принимает воспалительный характер. Результаты микробиологического исследования пунктата барабанной полости свидетельствуют о том, что, как и при ОРС, основными возбудителями ОСО являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* – именно те микроорганизмы, различные штаммы которых заселяют носоглотку у большинства детей. Эти два микроорганизма составляют в сумме примерно 60% бактериальных возбудителей заболевания (Козлов Р.С., 2007; Healy GB.1996). Реже высеваются *Moraxella catarrhalis* (3–10%), *Streptococcus pyogenes* (2–10%), *Staphylococcus aureus* (1–5%). Около 20% посевов из барабанной полости оказываются стерильными. Значительная часть ОСО имеет вирусную этиологию. Определенную роль в этиологии ОСО могут иметь *Mycoplasma pneumoniae*, которая, в частности, способна вызывать буллезный геморрагический менингит, *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydophila pneumoniae* (Косяков С.Я., 2002; Лопатин А.С., 2002; Страчунский Л.С., 2002; Дворецкий Л.И., 2003; Крюков А. И., 2005; Морозова С.В., 2005; Козлов Р.С., 2009; Бойкова Н.Э., 2010; van Buchem FL, 1997; Antimicrobial T., 2000).

По исследованиям Крюков А. И. и соавт. (2010), в бактериологических анализах гнойного отделяемого у больных с воспалением среднего уха также выявлено *S. pneumoniae* (33,5%), *H. Influenzae* (32,3%; причем β -лактамазапродуцирующие штаммы выделены более чем в 35% случаев), *M. Catarrhalis* (32,3%; β -лактамазапродуцирующие штаммы выделены более чем в 85% случаев).

Ангины и острые тонзиллофарингиты (ОТФ) также являются одними из самых распространенных инфекционных болезней человека. У взрослых типичным является поражение небных миндалин, у детей чаще встречается аденоидит – воспаление глоточной миндалины. В раннем детском (до 3 лет) и в преклонном (после 50 лет) возрасте частота возникновения ангин ниже, что связано соответственно с возрастным несовершенством или возрастной инволюцией лимфоидной ткани глотки (Белов Б. С., 2002; Фейгина В. М., 2010).

В ряде исследований показано, что в структуре заболеваний ЛОР-органов у детей значительную часть составляют инфекционно-воспалительные заболевания небных миндалин, на долю которых приходится от 20% случаев в общей популяции и до 43% в группе часто болеющих детей (Белов Б. С., 2002; Бедрина Е. А., 2006; 2007; Фейгина В. М., 2010; Principles., 2001).

Примерно 70% ОТФ вызываются вирусами (риновирусы, коронавирусы, респираторный синцитиальный вирус, аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа), среди которых наиболее типичным возбудителем являются риновирусы. Основным бактериальным – β –гемолитический стрептококк группы А (БГСА), наличие которого подтверждается примерно у 31% больных (Dagnelie CF., 1994; Principles., 2001). Среди прочих возможных возбудителей упоминают гемолитические стрептококки других групп, золотистый стафилококк, энтеробактерии, гемофильную палочку (Бойкова Н.Э., 2010).

Фейгина В. М. (2010) считает что, в этиологии острых тонзиллитов (ангин) основную роль играют *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis* и β –гемолитический стрептококк, актуальность которого в становлении патологического процесса по-прежнему высока. Остальные микроорганизмы, такие как вирусы, стрептококки других групп, нейсерии и т. д., имеют существенно меньшее значение.

В настоящее время существует несколько специфичных форм ОФТ, среди которых важное значение имеет острый эпиглоттит – воспаление лимфоидной ткани надгортанника. Возбудителем заболевания чаще бывает *Haemophilus influenzae* типа В, реже – *S. pneumoniae*, *S. aureus* и ряд других возбудителей. Заболевание проявляется высокой температурой, сильными болями в горле, иногда затруднением дыхания (Страчунский Л.С., 2002; Лопатин А.С., 2002; 2006).

Заключениям своих работ Коровина Н.А и соавт (2010) также считают что, среди этиологических факторов острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей ведущее место (в 95% случаев) занимают вирусы. С микоплазменной инфекцией связано до 6-10% случаев острых респираторных заболеваний у детей. В своих работах Коровина Н.А и соавт (2010) отмечали эпидемический характер респираторного микоплазмоза с интервалом 4-8 лет без четко выраженной сезонности и связи с климатогеографическими зонами.

Установлено, что среди острых респираторных инфекций, особенно у детей, посещающих детские учреждения, высокий удельный вес приходится на смешанные вирусно-вирусные инфекции — до 7-35% (Малиновской В.В., 2003; Коровина Н.А и соавт 2010). Следует также отметить наличие среди острых респираторных инфекций как изолированных бактериальных, так и смешанных - вирусно-бактериальных поражений. Страчунский Л.С. и соавт. (2002), это связывают с активизацией микробной аутофлоры в связи с нарушением барьерной функции респираторного тракта и снижением защитных сил организма, а также с суперинфицированием бактериальными агентами. Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастанию тяжести заболевания и может быть основной причиной неблагоприятного исхода заболевания. Согласно исследованиям Коровина Н.А. и соавт. (2010), существуют также и первичные бактериальные поражения верхних дыхательных путей. Так острый фарингит, фоллику-

лярная и лакунарная ангины более, чем в 15% случаев обусловлены изолированным воздействием β -гемолитического стрептококка группы А. Острый гнойный средний отит и синуситы в основном вызывается пневмококком, гемофильной палочкой, моракселлой катаралис и пиогенным стрептококком. Буллезное воспаление барабанной перегородки (мирингит) связывают с микоплазменной инфекцией. Доказана этиологическая роль гемофильной палочки (тип В) в развитии острого эпиглотита.

В ряде исследований показано, что этиологическими факторами инфекций нижних отделов дыхательных путей чаще являются вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные ассоциации, а также грибковые и внутриклеточные возбудители. Вирусная инфекция - наиболее частая причина трахеита, трахеобронхита и бронхита. В то время, как для пневмонии более характерна смешанная вирусно-бактериальная инфекция (Таточенко В.К., 2000; Кречикова О.И., 2001; Бедрина Е. А., 2006; Заплатников А.Л., 2007; Затолока, П. А., 2010; Alcaid F.,1996). Как доказала в своих исследованиях Коровина Н.А. и соавт. (2010), в патогенезе пневмонии роль вирусных агентов считаются «запускающим». Активизация бактериальной флоры и суперинфекция при ОРВИ связаны с нарушением барьерной функции дыхательных путей и снижением резистентности организма. Вирусные агенты, нарушая целостность и функциональную активность цилиарного эпителия и альвеолярного барьера, приводят к «обнажению» рецепторов клеток базального слоя слизистых и угнетению факторов местного иммунитета респираторного тракта. Одновременно с этим происходит снижение функциональной активности и дисбаланс системного иммунитета (угнетение Т-клеточного звена, дисиммуноглобулинемия, высокая сенсibilизация лейкоцитов к бактериальным и микоплазменным антигенам, извращение фагоцитарных функций и др.). Все это создает предпосылки для суперинфицирования или активизации пневмотропной аутофлоры и развития бактериальных

осложнений текущей ОРВИ. При этом осложненные присоединением бактериальной флоры, трахеобронхиты и бронхиты клинически протекают более тяжело и продолжительно. Бактериальные трахеобронхиты и бронхиты в амбулаторных условиях чаще вызываются пневмококками и другими стрептококками, а также гемофильной палочкой и моракселлой. В последние годы возрастает значение в развитии инфекций нижних отделов респираторного тракта внутриклеточных возбудителей (хламидии, микоплазмы, легионеллы) (Вербицкий С., 1999; Таточенко В.К., 2000; Кречикова О.И., 2001; Киклевич В. Т., 2005; Юлиш Е.И., 2006; 2007; Заплатников А.Л., 2007; Sinopalnikov A.I., 1998).

Проблема инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), в оториноларингологии в РФ изучается с начала 90-х годов (Покровский, В.К., 1999; Бессараб Т.П., 2000; Петрова А. Г., Березовская Е. К., 2004; Чучалина А.Г., 2006; Лаврик С. Ю., 2007; Vogeser M., 1998; Benhammou, A., 2002). Выделены и описаны заболевания, являющиеся индикатором синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), изучена симптоматика поражения уха, горла и носа у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом (Наркевич М.Л., 1999; Онищенко, Г.Г., 2003; Петрова А. Г., 2004; Москалева Е. В., 2007).

В связи со значительным нарастанием количества случаев ВИЧ-инфекции вероятность контакта врача-оториноларинголога с ВИЧ-инфицированными пациентами увеличивается. При ВИЧ-инфекции часто имеют место различные проявления болезни с поражением ЛОР-органов.

Литературные данные указывают на высокую распространенность заболеваний респираторного тракта у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (Наркевич М.Л., 1999; Покровского В. В. 2000; Петрова А. Г., 2004; Benhammou, A., 2000; Murer, J. 2000; Singh, A. 2003). Проведенные исследования идентифицируют хроническую патологию ЛОР-органов более чем у

60% ВИЧ-инфицированных (Онищенко, Г.Г., 2003; Петрова А. Г., 2003; Kim, M. K.1999; Xu, Q. T; 1999).

Из литературных данных известно, что основной особенностью ВИЧ-инфекции является поражение иммунной системы, в первую очередь - Т-клеточного звена. Очевидно, что малое количество CD4+ - лимфоцитов обуславливает снижение сопротивляемости к вторичным инфекциям. Это влечет за собой неадекватный иммунологический ответ и способствует хронизации инфекционных процессов. Бактериальные инфекции, особенно ЛОР-органов и верхних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных детей являются основными причинами заболеваемости и смертности (Покровского В. В., 2000; Харламова, Ф.С., 2003; Петрова А. Г., Киклевич В. Т., 2004; Сулоева 2005; Москалева Е. В., 2005; Евсеева М. Г., 2007; Москалева Е. В., 2007; Петрова А.Г., 2008; Abbas A.K., 1996).

По исследованиям Сулоева С.В. (2005), у ВИЧ-позитивных детей средняя частота эпизодов ОРЗ составляет 3,73 раз в год, а количество часто болеющих 56,7%. Среди детей от ВИЧ-инфицированных женщин средняя частота ОРЗ за год составила - 2,9 эпизода в год, а ЧБД - 46,7%

Есть данные, что дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями и проживающие в социально неблагополучных семьях, болеют в 2,4 раза чаще, чем дети того же возраста, проживающие в социально адаптированных семьях (Покровский В.В., 2001; Харламова, Ф.С., 2003; Рахманова, А.Г, 2003; Петрова А. Г., Евсеева М. Г., 2004; Петрова А. Г. Киклевич В. Т., 2004; Сулоева 2005; Москалева Е. В., 2006; Харит С.М., 2010; Abbas, A.K., 1996).

По исследованиям Харит С.М. и соавт. (2010), поражение слизистых оболочек, кожных покровов обычно начинается с развития кандидоза. Кандидоз носоглотки и пищевода встречается у 42% больных с проявлениями ВИЧ-инфекции в области головы и шеи. Более чем у 34% ВИЧ-инфицированных лиц на

стадиях ПБ-ША обострения хронических синуситов бывают грибковой этиологии.

Лысенко А.Я. и соавт. (1996) считают, что орофарингеальный и эзофагеальный кандидоз при этом часто сочетается с увеличением шейных лимфоузлов. Кандидоз ротовой полости иногда встречается в дебюте заболевания как форма течения острой первичной инфекции.

По мнению Бессараб Т. П. (2000), кандидоз полости рта в сочетании с грибковым тонзиллофарингитом, эзофагитом и СК - маркер перехода ВИЧ-инфекции в стадию СПИД (ШВ).

У больных СПИДом описаны также криптококкоз, кокцидиомикоз, стрептомикоз, актиномикоз (Юлиш С.М. и др., 2003; Петрова А. Г., 2004; Hoernle E.H., 1995; Venhamton, A., 2002). Для этих системных глубоких микозов характерно диссеминированное течение с преимущественным поражением дыхательных путей, лица, шеи, челюстей, слизистых оболочек рта и носа.

По мнению ряда авторов, первыми проявлениями иммунодефицита могут стать бактериальные поражения слизистых оболочек и кожи. За банальной инфекцией ЛОР-органов не всегда можно увидеть развивающийся иммунодефицит. Оториноларинголога должны насторожить следующие особенности клиники: частое возникновение отитов, синуситов, частые ангины, отсутствие выраженного эффекта от проводимого лечения, в случае хронизации - частые обострения; фурункулы, карбункулы возникают чаще, имеют удлиненный цикл развития, лечение малорезультативно (Петрова А. Г и др., 2004; 2008; Рахманова, А.Г, и др., 2003; Евсеева М. Г.,2007; Marks S. C., 1996; Murer, J., 2000).

Бактериальные инфекции у ВИЧ-инфицированных обусловлены ассоциацией возбудителей. Проявлением этих инфекций может быть ВИЧ-гингивит, ВИЧ-некротические поражения десен или слизистых оболочек щек, неба, мин-

далин, задней стенки глотки, полости носа вплоть до образования тотальной перфорации перегородки носа, ВИЧ-хронический пародонтит, стоматит. Характерно частое развитие острых синуситов, гнойных средних отитов с осложнениями, обострение хронических ЛОР-заболеваний (Рахмановой А.Г., 2003; Петрова А. Г., 2004; Покровского В. В., 2004; Сулоева С. В., 2005; Stuck M., 1994; Murer, J., 2000).

ВИЧ-некротические поражения десен, слизистой оболочки щек, неба, миндалин, полости носа в виде глубоких кратерообразных язв отмечают у больных с генерализованной лимфаденопатией в стадии перехода в СПИД (ШВ) (Покровского В. В., 2000; Рахмановой А.Г., 2003; Petrova A., 2004).

Среди вирусных инфекций в клинической симптоматике у ВИЧ-инфицированных отмечают поражения слизистой оболочки полости рта и носа, вызванные вирусом простого герпеса. Наиболее часто при Herpes zoster oticus поражаются лицевой и слуховой нервы; реже - тройничный, языкоглоточный и блуждающий.

Крайне тяжелой оппортунистической инфекцией при ВИЧ-инфекции является пневмоцистная пневмония, развивающаяся на фоне резкого подавления иммунной защиты организма. Пневмоцитозом легких поражается до 2/3 больных СПИДом, гораздо реже возможно также поражение среднего уха (Петрова А. Г. Варнакова, Е. В., 2004; П.А. Затолока, М.Л. Доценко; 2010; Rossi R. M., 1996; Singh, A., 2003).

По мнению Бессараб Т. П. (2000), следует также обратить внимание на клинические проявления возможных в клинике болезней уха, горла и носа состояний, которые на определенных стадиях часто сопутствуют ВИЧ-инфекции: синдром Гийена-Барре, миопатия, асептический менингит, В-клеточная лимфома, анемия, множественный мононеврит, идиопатическая тромбоцитопеничес-

кая пурпура, ВИЧ-ассоциированная деменция, лимфома ЦНС, иммунобластная лимфома.

По исследованиям Klein JO & Bluestone CD (1996), средний отит и синусит относятся к наиболее частым бактериальным инфекциям у детей с нормальной иммунной системой, однако особенности течения этих заболеваний при иммунодефицитах пока изучены слабо.

Между тем те немногие данные клинических исследований, которые имеются на сегодняшний день, говорят о том, что эти заболевания, в острой, хронической и рецидивирующей формах, часто встречаются и у ВИЧ-инфицированных детей. И хотя в большинстве случаев этиология, симптомы и течение этих заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей и у детей с нормальной иммунной системой одинаковы, тем не менее затяжное, тяжелое или необычное течение этих инфекций, с частыми рецидивами, или выделение атипичных возбудителей (в том числе возбудителей оппортунистических инфекций) должны насторожить врача в отношении возможной ВИЧ-инфекции (Marchisio, P., 1996; Wald, E. R., Lusk, R. P., 1998).

Опубликованы результаты трех контролируемых испытаний, посвященных распространенности острого среднего отита у ВИЧ-инфицированных детей (Principi, N., 1991; Chen, A. Y., 1996)

Все они показывают, что частота этого заболевания у ВИЧ-инфицированных детей не повышена, однако среди детей с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции рецидивы среднего отита встречаются значительно чаще.

По некоторым данным, у ВИЧ-инфицированных детей синуситы встречаются чаще, чем у детей с нормальной иммунной системой (Chen, A. Y., 1996). По данным клинического испытания, посвященного профилактике тяжелых бактериальных инфекций у ВИЧ-инфицированных детей с помощью нормального иммуноглобулина для внутривенного введения, 39% всех тяжелых инфек-

ций пришлось на долю острого синусита, при этом его частота не зависела от числа лимфоцитов CD4, стадии ВИЧ-инфекции, а также от того, получал больной терапию иммуноглобулином или нет (Mofenson LM, 1995).

Основная причина острого нейтропения, возникающая вследствие ВИЧ-инфекции или антиретровирусной терапии, способствует развитию воспаления слизистой оболочки евстахиевой трубы и нарушению ее функции. Кроме того, ВИЧ-инфекция может приводить к гиперплазии лимфоидных тканей носоглотки (аденоиды, небные миндалины), которые могут перекрывать наружное отверстие евстахиевой трубы или даже прорасти в нее (Parsons, D. S. & Wald, E. R., 1996).

Chen AY и соавт. (1996) дают данные, что синусит в большинстве случаев развивается из-за того, что ОРВИ или аллергия вызывают воспаление слизистых оболочек, что приводит к обструкции отверстий придаточных пазух носа. Поскольку оттока слизи из придаточных пазух носа нет, то попавшая в них микрофлора носоглотки начинает активно размножаться, усиливая воспаление, что еще больше повреждает слизистую придаточных пазух носа и нарушает функцию реснитчатого эпителия и фагоцитов (Mofenson, L. M., 1996).

ОСО может приводить к гнойным осложнениям: перфорации барабанной перепонки, холестеатоме, мастоидиту, распространению гнойного воспаления на полость черепа (менингит, абсцесс головного мозга, субдуральный или экстрадуральный абсцессы, тромбоз синусов и флебит) (Parsons, D. S. & Wald, E. R., 1996).

Wald ER (1996) считает, что при иммунодефицитах, включая ВИЧ-инфекцию, клинические проявления синуситов практически неотличимы от таковых у детей с нормальным иммунитетом. К сожалению, в большинстве случаев физикальное обследование не позволяет отличить острый синусит от ОРВИ. Для синуситов грибковой этиологии характерны изменения цвета слизистой носо-

вых ходов - появляются отдельные участки белесого, серого или черного цвета, чувствительность к боли снижена или отсутствует, слизистая хрупкая, но не кровоточит после травмы.

Синуситы, независимо от наличия или отсутствия иммунодефицита, могут осложняться распространением инфекции на прилежащие кости, глазницу или ЦНС, вызывать эпидуральный абсцесс, абсцесс головного мозга, менингит, тромбоз кавернозного синуса, неврит зрительного нерва или аневризму сонной артерии (Mofenson, L. M., 1995).

Основными возбудителями при хроническом среднем гнойном отите, который характеризуется постоянным гноетечением через перфорированную барабанную перепонку, являются *Pseudomonas aeruginosa*, стафилококки или *Proteus spp.*, а в 50% случаев - анаэробные бактерии. Иногда возбудителями бывают грибы, как правило, *Aspergillus spp.* и *Candida spp.*, реже *Blastomyces dermatitidis*, как сами по себе, так и в сочетании с бактериальной инфекцией (Dowell, S. F., 1998)

У ВИЧ-инфицированных детей основные возбудители ОСО такие же, как и у детей с нормальной иммунной системой [Marchisio, P., 1996; Principi, N., 1991). Как показало одно исследование, у ВИЧ-инфицированных детей с выраженным иммунодефицитом *S. aureus* встречается гораздо чаще (Marchisio, P., 1996).

По исследованиям Wald, E. R. (1991), спектр возбудителей синуситов во многом такой же, как и при ОСО. Систематических исследований состава возбудителей синуситов у ВИЧ-инфицированных детей и взрослых не проводилось. Скорее всего, он такой же, как и у больных с нормальной иммунной системой, но, как и при среднем отите, его дополняют атипичные возбудители (например, микобактерии), оппортунистические инфекции, вирусы, грибы и простейшие. В литературе имеются данные о ЛОР-заболеваниях при ВИЧ-инфек-

ции. Но нет исследований, посвященных изучению характера ЛОР-патологии у детей при ВИЧ-инфекции в зависимости от стадии болезни и изучению особенностей течения среднего отита у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от путей заражения.

2. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваемости ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей

В настоящее время стремительное развитие клинической иммунологии обусловлено запросами медицины в познании механизмов патогенеза, необходимости разработки новых подходов к иммунодиагностике и лечению и болезней человека. Пандемия ВИЧ/СПИД-инфекции - это чума XX и XXI века. Эта проблема мирового масштаба, которая настораживает внимание ученых, врачей-исследователей и население всего мира. Разнообразие клинических проявлений ВИЧ/СПИД обусловлено присоединением оппортунистических инфекций. Очень часто при СПИДе обнаруживают изменения со стороны ЛОР-органов. Поражения полости рта и слизистых оболочек ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных относят к одним из первых клинических проявлений болезни. У детей СПИД может проявиться рецидивирующими или атипичными заболеваниями уха, околоносовых пазух и др.

Центральный механизм патогенеза СПИД – это проникновение ретровируса в Т(СD4+)-лимфоциты-хелперы, впоследствии развивается «тотальный» иммунодефицит в организме больных. Причем следует отметить, что вирусная нагрузка и количество CD4⁺ Т-лимфоцитов являются важнейшими прогностическими показателями возникновения оппортунистических инфекций.

Проблема инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), в оториноларингологии (ЛОР-органы) как в России, так и Узбекистане изучается с 1990 года. Выделены и описаны заболевания, являющиеся индикатором синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), изучена симптоматика поражения уха, горла и носа у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом.

В связи со значительным нарастанием количества случаев ВИЧ-инфекции вероятность контакта врача-оториноларинголога с ВИЧ-инфицированными пациентами увеличивается. При ВИЧ-инфекции часто имеют место различные проявления болезни с поражением ЛОР-органов. Оториноларингологам, как, впрочем, и другим специалистам, уже приходится принимать активное участие в диагностике, лечении ВИЧ-инфицированных лиц, профилактической работе, что, безусловно, потребует знания особенностей патологии уха, горла и носа при ВИЧ-инфекции (СПИДе).

При ЛОР-манипуляциях неизбежно нарушение целостности слизистых оболочек ЛОР-органов, кровотечения. На приеме могут оказаться пациенты, не знающие о заражении ВИЧ или скрывающие - по известным мотивам - инфицирование; больные в стадии инкубации, которые также могут стать источником заражения для других пациентов и для медицинского персонала ЛОР-кабинетов и отделений. Чтобы предотвратить инфицирование персонала, оториноларинголог должен знать пути и факторы, реализующие передачу ВИЧ, а оказание ЛОР-помощи должно осуществляться с соблюдением необходимых мер безопасности и при неукоснительном выполнении правил дезинфекции и стерилизации ЛОР-инструментария.

2.1. Этиология заболеваний ЛОР-органов при ВИЧ-инфекции

- Инфекционно-паразитарная.
- Неопластическая.
- Гетерогенная.

Основные возбудители заболеваний уха, горла и носа при ВИЧ-инфекции:

1. Простейшие.

- 1.1. *Toxoplasma gondii* (лимфаденопатия, хроническая инфекция с поражением ЦНС - отоневрологические расстройства).
- 1.2. *Pneumocystis carinii* (диссеминация с эктопическим поражением ушных полостей при хроническом среднем отите).
- 1.3. *Leishmania infantum* (диссеминация с эктопическим поражением пищевода, ларингиты).
- 1.4. *Acanthamoeba (divionensis) spp.* (первичный акантамебный отит, энцефалит, панникулиты).
- 1.5. *Microsporidium spp.* (синуситы).

2. Гельминты.

- 2.1. *Strongyloides stercoralis* (диссеминация, менингит - кохлеовестибулярные расстройства).
- 2.2. *Syngamosis laryngeus* (фарингит, ларингит, трахеит).

3. Грибы.

- 3.1. *Candida spp.* (стоматит, эзофагит, тонзиллит; ангулярный, эксфолиативный хейлиты, глосситы ("резинový" язык, "черный волосатый язык").
- 3.2. *Cryptococcus neoformans* (менингоэнцефалит, остеомиелит).

3.3. *Coccidioides immitis* (лимфаденопатия, абсцесс мозга).

3.4. *Aspergillus niger*, *Mucor* spp. (отомикоз, синуситы).

3.5. *Penicillium marneffeii* (пенициллез).

3.6. *Rhizopus* spp. (мастоидит).

3.7. *Histoplasma capsulatum* (синуситы).

4. Бактерии.

4.1. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa*, *H. influenzae* etc. (банальная бактериальная патология ЛОР-органов).

4.2. *Mycobacterium avium* complex (лимфаденопатия, назофарингеальная колонизация).

4.3. *Mycobacterium tuberculosis* (туберкулез ЛОР-органов, менингоэнцефалит).

4.4. *Tr. Pallidum* (сифилис ЛОР-органов).

4.5. *Chlamydia trachomatis*, *pneumoniae* (фарингит, уранит, ринофарингит у детей).

4.6. *Bartonella henselae/quintana* (бактериальный ангиоматоз).

4.7. *Rhodococcus equi* (мастоидит).

5. Вирусы.

5.1. Банальные респираторные вирусные инфекции (катары).

5.2. Герпесвирусная инфекция:

- вирус простого герпеса 1-го типа (лабиальный герпес, герпес кожи и слизистых, герпетические энцефалиты);
- вирус Варицелла-Зостер (вирус опоясывающего герпеса) (Herpes zoster oticus, синдром Ханта);
- вирус Эпштейна-Барр (инфекционный мононуклеоз, волосатая лейкоплакия языка, ринофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта);
- цитомегаловирус (поражения ЦНС, синуситы, эзофагиты, мультифокальные нейропатии - паралич гортани);
- вирус герпеса человека 8-го типа (СК ЛОР-органов);
- папилломавирусы, моллюсковвирус (папилломатоз, контагиозный моллюск).

Инфекция, вызываемая ВИЧ, - антропонозное вирусное хроническое инфекционное заболевание с преобладанием контактного механизма передачи возбудителя, которое характеризуется прогрессирующим поражением иммунной системы, приводящим к развитию СПИДа и, к сожалению, фатальной в настоящее время смерти от вторичных заболеваний. Инфицирование происходит при половом контакте, переливании крови или ее продуктов, повторном использовании нестерильных игл и других инструментов, а также внутриутробно.

ВИЧ относится к семейству ретровирусов (Retroviridae), подсемейству медленных вирусов (Lentivirus). ВИЧ был выделен в 1983 г. в Институте Пастера (Франция) из лейкоцитов крови пациента, страдавшего лимфаденопатией. В настоящее время описаны два серотипа вируса: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, различающихся по структурным и антигенным характеристикам. Наибольшее эпидемиологическое значение имеет ВИЧ-1, который доминирует в современной пандемии. Наружная мембрана вируса построена из белков клетки хозяина и пронизывается собственными оболочечными белками вируса. Оболочечные белки

формируют отростки на поверхности вириона, которые обеспечивают присоединение ВИЧ к рецепторам клеток-мишеней человека. Нуклеотид содержит геном вируса, представленный диплоидным набором одноцепочечной вирусной РНК, обратную транскриптазу (ревертазу), РНКазу, интегразу, протеазу. В естественных условиях ВИЧ может сохраняться в высушенном состоянии в течение нескольких часов; в жидкостях, содержащих большое количество вирусных частиц, таких как кровь и эякулят, в течение нескольких дней; в замороженной сыворотке крови активность вируса сохраняется до нескольких лет. Нагревание до температуры 56°C в течение 30 мин. приводит к снижению инфекционного титра вируса в 100 раз, при 70-80°C вирус гибнет через 10 мин.; через 1 мин. инактивируется 70° этиловым спиртом, 0,5% гипохлоритом натрия, 6%-раствором перекиси водорода. ВИЧ относительно мало чувствителен к ультрафиолетовому облучению, ионизирующей радиации.

2.2. Эпидемиология

Пандемия ВИЧ-инфекции продолжается уже более 20 лет. Впервые СПИД был описан в 1981 г. Долгие годы ВИЧ-инфекцию и ее финальную стадию - СПИД рассматривали как болезнь гомосексуалистов и наркоманов. В настоящее время ВИЧ/СПИД - важнейшая медико-социальная проблема, т.к. число заболевших и инфицированных продолжает неуклонно расти во всем мире. Если в начале 80-х годов наибольшее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции приходилось на Центральную Африку и США, то к концу 90-х годов в эпидемию были вовлечены все континенты. В России ВИЧ-инфекция регистрируется с 1986 г. Более 90% вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции составляют лица, употребляющие психоактивные вещества парентерально. Такая ситуация обусловлена продолжающимся распространением наркомании, снижением

нравственного уровня, рискованным сексуальным поведением лиц молодого возраста.

Источник ВИЧ - зараженный человек, находящийся в любой стадии болезни, в том числе и в периоде инкубации. Вирус иммунодефицита человека может находиться во всех биологических жидкостях (кровь, сперма, ликвор, вагинальный секрет, грудное молоко, слюна, слезы, пот и др.), преодолевает трансплацентарный барьер. Однако содержание вирусных частиц в биологических жидкостях различно, что и определяет их неодинаковое эпидемиологическое значение. Передача ВИЧ осуществляется различными механизмами. Известны половой, трансплацентарный, парентеральный (инъекционный, трансфузионный, трансплантационный) механизмы передачи возбудителя. В оториноларингологии большинство манипуляций носит инвазивный характер, что делает вполне реальным искусственный механизм передачи ВИЧ, а ведущим путем – парентеральный. Относительно редкими вариантами заражения являются трансплантация органов, тканей и искусственное оплодотворение женщин. Передача ВИЧ воздушно-капельным, пищевым, водным, трансмиссивным путями не доказана.

2.3. Патогенез

Попадая в организм человека, ВИЧ поражает различные органы и ткани, но в первую очередь клетки, несущие маркер CD4⁺. В цитоплазме пораженных клеток освобождается вирусная РНК и с помощью фермента обратной транскриптазы синтезируется ДНК-копия вирусной РНК, которая встраивается в ДНК-клетки хозяина (провирус). При каждом новом делении клетки все ее потомство содержит ретровирусную ДНК. В пораженной клетке начинают создаваться структурные элементы ВИЧ, из которых при помощи другого фермента – протеазы - собираются новые полноценные вирусы, в свою очередь поражающие но-

вые клетки-мишени. С течением времени большинство зараженных клеток погибает. Основные типы клеток, поражаемые ВИЧ: Т-лимфоциты, макрофаги (кровь); клетки Лангерганса (кожа); фолликулярные дендритные клетки (лимфоузлы); альвеолярные макрофаги (легкие); эпителиальные клетки (толстая кишка, почки); клетки шейки матки; клетки олигодендроглии, астроциты (мозг).

Уменьшается количество клеток, несущих рецептор $CD4^+$, что приводит к ослаблению цитотоксической активности $CD8^+$ Т-лимфоцитов, в норме уничтожающих инфицированные вирусом клетки. В результате теряется контроль за проникающими в организм возбудителями бактериальных, вирусных, грибковых, протозойных и других оппортунистических инфекций, а также за клетками злокачественных опухолей. Одновременно происходит нарушение функции В-лимфоцитов, поликлональная активация которых приводит, с одной стороны, к гипер- γ -глобулинемии, а с другой - к ослаблению их способности продуцировать вируснейтрализующие антитела. Повышается количество циркулирующих иммунных комплексов, появляются антитела к лимфоцитам, что еще больше снижает число $CD4^+$ Т-лимфоцитов. Возникают аутоиммунные процессы. В начальных стадиях болезни в организме вырабатываются вируснейтрализующие антитела, которые подавляют свободно циркулирующие вирусы, но не действуют на вирусы, находящиеся в клетках (провирусы). С течением времени (обычно после 5-6 лет) защитные возможности иммунной системы истощаются, происходит накопление свободных вирусов в крови (возрастает т.н. вирусная нагрузка). Вирусная нагрузка и количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов являются важнейшими прогностическими показателями возникновения оппортунистических инфекций.

Оппортунистические инфекции, как правило, имеют эндогенный источник и возникают за счет активации собственной микрофлоры человека вследст-

вие снижения напряженности иммунитета. При этом отмечается эндогенная активация микобактерий туберкулеза из очагов Гона, появление саркомы Капоши (СК) и инвазивного рака шейки матки в результате активации вирусов герпеса 2-го и 6-го типа, развитие манифестных форм грибковой, цитомегаловирусной инфекций. Цитопатическое действие ВИЧ приводит к поражению клеток крови, нервной, сердечно-сосудистой, костно-мышечной, эндокринной и других систем, что определяет развитие полиорганной недостаточности, характеризующейся разнообразием клинических проявлений и неуклонным прогрессированием заболевания.

2.4. Клиника

На всех стадиях ВИЧ-инфекции, кроме инкубационного периода, отмечают проявления разнообразных СПИД-индикаторных заболеваний ЛОР-органов.

В Российской Федерации принята клиническая классификация ВИЧ-инфекции, предложенная академиком В.И. Покровским в 1989 г.

I. Стадия инкубации.

II. Стадия первичных проявлений, состоящая из 3 фаз:

А. Острая инфекция. Б. Бессимптомная инфекция. В. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия.

III. Стадия вторичных заболеваний. Включает 3 фазы:

А. Потеря веса менее 10%, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых, опоясывающий герпес, повторные фарингиты, синуситы.

Б. Потеря веса более 10%, упорная диарея или лихорадка более одного месяца, волосистая лейкоплакия, туберкулез легких, повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, повторный или диссеминированный опоясывающий герпес, поражения кожи, сопровождающиеся изъязвлениями, - повторные или стойкие (продолжительностью не менее двух месяцев), локализованная Саркома Капоши (СК).

В. Генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания, пневмоцистная пневмония, лимфоидный интерстициальный пневмонит, кандидоз пищевода, внелегочный туберкулез, атипичные микобактериозы, кахексия, диссеминированная СК, поражения ЦНС различной этиологии.

IV. Терминальная стадия.

Клиническая классификация ВОЗ предусматривает наличие трех клинических категорий (А, В и С) со степенью выраженности изменений в зависимости от количества CD4⁺ Т-лимфоцитов ($>0,5 \cdot 10^9/\text{л}$; $0,2-0,499 \cdot 10^9/\text{л}$; $<0,2 \cdot 10^9/\text{л}$).

Стадия инкубации (I) - это период от момента заражения до появления реакции организма в виде острой инфекции (IIА) и/или появления антител. Продолжительность этой стадии от 2-4 нед до 3 мес, в отдельных случаях до 1 года. В это время клинические проявления отсутствуют, хотя имеется вирусемия и возможна диссеминация возбудителя. Диагноз в этой стадии затруднителен, так как антител в крови может не быть, и возможен лишь на основании косвенных эпидемиологических данных (обследование сексуальных партнеров, реципиен-

тов инфицированной крови и др.), обнаружения в сыворотке крови обследуемого РНК ВИЧ, протеина 24 (p24) или выделения вируса из крови.

Стадия первичных проявлений (II) имеет 3 фазы: острой инфекции (IIА), бессимптомной инфекции (IIБ) и персистирующей генерализованной лимфаденопатии (IIВ). Клинические проявления в этой стадии связаны в основном с активностью ВИЧ.

Стадия IIА «острая инфекция» возникает обычно в первые 3 мес. после заражения у 50-90% инфицированных лиц. В ответ на внедрение вируса происходит выработка антител, отстающая, однако, от клинических проявлений. Антитела к белкам и гликопротеинам вируса на момент ранних клинических проявлений применяемыми лабораторными методами могут еще не выявляться. Эта фаза может проявляться мононуклеозоподобным синдромом (у 15-30% больных). На фоне повышения температуры тела (37,5-38°C) в течение 1-3 нед. отмечаются познабливание, слабость, потливость. Объективно обнаруживают наличие тонзиллита, фарингита, увеличение лимфоузлов, разнообразные высыпания на коже (папулезные, петехиальные, уртикарные), увеличение печени, селезенки, расстройство стула. В периферической крови появляются молодые формы лимфоцитов, т.н. атипичных мононуклеаров.

Кроме мононуклеозоподобного синдрома, в стадии IIА ВИЧ-инфекция может проявляться гриппоподобным синдромом, характеризующимся острым началом, ознобом, высокой температурой тела, головной болью, болью в мышцах, суставах. При этом у больных выявляется полиаденопатия, может быть умеренная гиперемия ротоглотки, увеличение миндалин, энантема, увеличение селезенки. Течение болезни волнообразное, напоминающее скорее аденовирусную инфекцию.

Острая инфекция может проявляться также синдромами гастроэнтерита, серозного менингита, энцефало- и нейропатии, тромбоцитопенической пурпурой.

В стадии острой инфекции часто отмечается транзиторное снижение уровня CD4⁺ Т-лимфоцитов, что сопровождается проявлением болезни на слизистой оболочке полости рта в виде кандидоза или герпетического стоматита. Эти проявления, как правило, слабо выражены, кратковременны, хорошо поддаются лечению. Однако в отдельных случаях они могут протекать тяжело. Продолжительность клинических проявлений фазы острой инфекции варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, обычно она составляет 2-3 нед., после чего заболевание переходит в фазу бессимптомной инфекции или персистирующей генерализованной лимфаденопатии. В единичных случаях острая инфекция может переходить в фазу вторичных заболеваний, минуя стадию ПБ или ПВ.

В стадии бессимптомной инфекции (ПБ) клинические проявления отсутствуют, может быть лишь умеренное увеличение лимфоузлов. В отличие от стадии инкубации, в стадии ПБ уже постоянно выявляются антитела к белкам и гликопротеинам ВИЧ. Число лиц с бессимптомными формами значительно превышает число больных с формами клинически выраженными. Продолжительность этой стадии от 2-4 нед. до 3-6 мес. с переходом в стадию ПВ – персистирующей генерализованной лимфаденопатии.

Стадия ПВ диагностируется либо вслед за острой стадией, либо спустя несколько месяцев. Единственным клиническим проявлением этой стадии является увеличение лимфатических узлов. Периферические поверхностные и глубокие лимфатические узлы увеличены до 1 см, безболезненны. По рекомендации ВОЗ диагностическое значение имеет увеличение не менее 2 лимфоузлов

в двух разных группах (кроме паховых), сохраняющихся увеличенными не менее 3 мес. Лимфоузлы могут уменьшаться и вновь увеличиваться в размерах, создавая впечатление чередования фаз ПБ и ПВ.

В целом стадия первичных проявлений длится от 2-3 до 10-15 лет. За это время происходит постепенное снижение количества $CD4^+$ Т-лимфоцитов – свидетельство формирующегося иммунодефицита.

Стадия вторичных заболеваний (III). В III стадии ВИЧ-инфекции количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов снижается еще больше ($0,2-0,499 \cdot 10^9/\text{л}$), угнетается их функциональная активность. В организме больного начинают активизироваться различные, преимущественно условно-патогенные микроорганизмы как следствие угнетения иммунной защиты. Вызванные ими вторичные заболевания носят название оппортунистических инфекций. Возникают опухолевые заболевания. Клинические проявления этой стадии могут развиваться вслед за II стадией болезни, но могут появиться и на фоне видимого относительного здоровья после длительной первичной латенции.

Стадия вторичных заболеваний (III стадия) включает 3 фазы.

Фаза IIIА. Развивается через 5-6 лет от момента заражения и начинается обычно с признаков поражения слизистых оболочек полости рта (оральный кандидоз, герпетический и язвенно-некротический гингивостоматит, гистоплазмоз, обострение хронического пародонтита, появление атипичных поражений слизистых оболочек, вызванных микобактериями птичьего туберкулеза, клебсиеллеза, энтеробактериоза). Затем появляются поражения кожи (себорейный дерматит), другие бактериальные и вирусные поражения кожных покровов (фолликулит, опоясывающий герпес), воспалительные заболевания верхних дыха-

тельных путей. Постепенно снижается масса тела (до 10% от исходного веса). Эта фаза длится от нескольких месяцев до 2-3 лет.

По мере развития иммунодефицита наступает стадия ШБ - через 7-8 лет от момента заражения. Прогрессируют признаки поражения кожи и слизистых оболочек. В отличие от предыдущей фазы они уже не поддаются лечению. Продолжает снижаться вес. Без каких-либо видимых причин возникают периоды лихорадки, диареи, может быть повторная пневмония. Возможно появление саркомы Капоши (СК) - округлых образований вишневого цвета сначала на коже, а затем и на слизистых оболочках, плоскоклеточная карцинома, В-клеточная лимфома. Поражается периферическая нервная система. Процесс прогрессирует с различной скоростью (от 1 года до 3 лет) и вступает в фазу ШВ с развитием тяжелых, угрожающих жизни вторичных заболеваний, кахексии, генерализованных оппортунистических инфекций, распространенной СК, пневмоцистной пневмонии, кандидозного эзофагита, затяжной диареи, менингоэнцефалита, некротического хориоретинита, волосистой лейкоплакии языка, усугублением проявлений поражения слизистых оболочек ЛОР-органов. Известно, что иммунодепрессивное действие ВИЧ проявляется изменениями на слизистой оболочке рта (в 61-67,1% случаев). Доказано, что сочетание «волосистой» лейкоплакии с кандидозом - это патогномоничный симптом перехода ВИЧ-инфекции в стадию СПИД.

Терминальная стадия. В терминальной (IV) стадии вторичные заболевания становятся необратимыми (количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов в это время снижается до $0,2-0,1 \cdot 10^9/л$), проводимая терапия не эффективна. Больной погибает в течение нескольких месяцев.

По мере углубления иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных развиваются вторичные заболевания - оппортунистические инфекции и некоторые опухоли. Возбудителями оппортунистических инфекций являются микроорганизмы разных классов: вирусы, бактерии, грибы, простейшие. Один вид гельминтов - стронгилоиды - также зарегистрирован в качестве возбудителя оппортунистических заболеваний. Беспрепятственно размножаясь в организме больного, именно эти возбудители в конечном счете становятся непосредственной причиной смерти больных. Существует некоторая последовательность появления вторичных заболеваний в зависимости от количества $CD4^+$ Т-лимфоцитов. Так, при уменьшении их количества ниже $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ начинает развиваться кандидозный стоматит, опоясывающий герпес; при снижении до $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ - распространенная СК, а при $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ - цитомегало-вирусная инфекция (ЦМВИ), токсоплазмоз, ниже $0,05 \cdot 10^9/\text{л}$ - микобактериоз, вызванный атипичными возбудителями.

У больных ВИЧ-инфекцией в Узбекистане наиболее часто регистрируют следующие оппортунистические инфекции: туберкулез, ЦМВИ, кандидоз, СК, токсоплазмоз. Несколько реже встречается пневмоцистная пневмония.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Согласно общепринятой терминологии, СПИД определяется как конечная стадия ВИЧ-инфекции, характеризующаяся стойкой нетрудоспособностью и непосредственной угрозой жизни больного. В соответствии с международными критериями и классификацией В.И. Покровского, СПИД диагностируют в стадиях III-IV. Данное состояние характеризуется тяжелым иммунодефицитом, приводящим к развитию вторичных (оппортунистических), или так называемых «СПИД-индикаторных» болезней.

2.5. Клинические проявления оппортунистических инфекций

Разнообразие клинических проявлений ВИЧ-инфекции обусловлено присоединением оппортунистических инфекций, среди которых наибольшее значение имеют грибковые, бактериальные и вирусные инфекции. Поражения полости рта и слизистых оболочек ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных относят к одним из первых клинических проявлений болезни. Поражение слизистых оболочек, кожных покровов обычно начинается с развития кандидоза. Кандидоз носоглотки и пищевода встречается у 42% больных с проявлениями ВИЧ-инфекции в области головы и шеи. Более чем у 34% ВИЧ-инфицированных лиц на стадиях ПБ-IIIА обострения хронических синуситов бывают грибковой этиологии. Кандидоз указанной локализации у молодых пациентов, не имеющих иных причин, приводящих к иммуносупрессии, - показание к обследованию на наличие ВИЧ-инфекции. Орофарингеальный и эзофагеальный кандидоз при этом часто сочетается с увеличением шейных лимфоузлов. Кандидоз ротовой полости иногда встречается в дебюте заболевания как форма течения острой первичной инфекции. Чаще, чем в популяции, у больных СПИДом встречается шейно-лицевой актиномикоз. Кандидоз полости рта в сочетании с грибковым тонзиллофарингитом, эзофагитом и СК - маркер перехода ВИЧ-инфекции в стадию СПИД (IIIВ). Диагноз кандидоза подтверждают обнаружением бластоспор, почкующихся форм при посеве патологического материала на «голодных» питательных средах. При необходимости в качестве диагностического теста может использоваться биопсия с последующим гистологическим анализом.

Гистоплазмоз - сапронозный глубокий системный микоз с аспирационным механизмом передачи возбудителя. Вызывается диморфным грибом рода *Histoplasma capsulatum*. Неконтагиозен встречается в виде мицелиарного и дро-

жжевого варианта. Выделяют первичный гистоплазмоз легких и вторичный диссеминированный, при котором могут наблюдаться язвенные поражения слизистой оболочки десен, неба, глотки. Поверхность язв бугристая, по краям язв - разрастания грануляций и инфильтрация, часто сочетается с язвенным поражением подкожной клетчатки и кожи лица. Рисунок 1.

У больных СПИДом описаны также криптококкоз, кокцидиомикоз, стрептомиоз, актиномикоз. Для этих системных глубоких микозов характерно диссеминированное течение с преимущественным поражением дыхательных путей, лица, шеи, челюстей, слизистых оболочек рта и носа.



Рисунок 1.

Первыми проявлениями иммунодефицита могут стать бактериальные поражения слизистых оболочек и кожи. За банальной инфекцией ЛОР-органов не всегда можно увидеть развивающийся иммунодефицит. Оториноларинголога

должны насторожить следующие особенности клиники: частое возникновение отитов, синуситов, частые ангины, отсутствие выраженного эффекта от проводимого лечения, в случае хронизации - частые обострения; фурункулы, карбункулы возникают чаще, имеют удлиненный цикл развития, лечение малорезультативно. При наличии синдрома иммунной недостаточности до начала лечения необходимо установить его причину. При ВИЧ-инфекции неоправданная иммунокоррекция может принести вред, ухудшить прогноз.

Бактериальные инфекции у ВИЧ-инфицированных обусловлены ассоциацией возбудителей. Проявлением этих инфекций может быть ВИЧ-гингивит, ВИЧ-некротические поражения десен или слизистых оболочек щек, неба, миндалин, задней стенки глотки, полости носа вплоть до образования тотальной перфорации перегородки носа, ВИЧ-хронический пародонтит, стоматит. Характерно частое развитие острых синуситов, гнойных средних отитов с осложнениями, обострение хронических ЛОР-заболеваний. ВИЧ-некротические поражения десен, слизистой оболочки щек, неба, миндалин, полости носа в виде глубоких кратерообразных язв отмечают у больных с генерализованной лимфаденопатией в стадии перехода в СПИД (ШВ).

Вирусные инфекции. Среди вирусных инфекций в клинической симптоматике у ВИЧ-инфицированных отмечают поражения слизистой оболочки полости рта и носа, вызванные вирусом простого герпеса.



Рисунок 2.

Простой герпес. Вирус простого герпеса - ДНК-содержащий вирус (*Herpes simplex*) из семейства *Herpesviridae*, наиболее распространен I тип. Основные клинические признаки простого герпеса: одномоментное появление на коже и слизистых оболочках высыпаний в виде сгруппированных мелких пузырьков, наполненных прозрачным серозным, постепенно мутнеющим содержимым. Нередко рецидивы герпеса проявляются на одном и том же месте. Часто герпес появляется на губах, коже вокруг рта, носа, реже на коже щек, век, ушных раковин. Особая форма герпеса - герпетическая лихорадка (*febris herpetica*). Возникает внезапно, начинаясь с озноба и повышения температуры до 39-40°C, и выражается в сильной головной боли, менингеальных явлениях со рвотой, иногда помрачением сознания и бредом. Нередки мышечные боли, покраснение конъюнктивы глаз, припухание и болезненность лимфатических узлов. На 2-3-й день температура критически падает, самочувствие больного улучшается; в это время высыпает один или несколько очагов герпеса, чаще всего вокруг рта и носа. Описаны также случаи герпетического менингоэнцефалита, острого сто-

матита. Первичный герпетический гингивостоматит имеет локальные и общие проявления. Болеют обычно дети, подростки или взрослые люди моложе 25 лет. Заболевание сопровождается лихорадкой и недомоганием. Отмечаются припухлость и болезненность регионарных лимфоузлов. Через 1-2 дня могут появляться поражения на десне, твердом небе и других участках слизистой оболочки рта и красной каймы губ (Рисунок 2).

Опоясывающий герпес. Это вирусное заболевание, вызываемое ДНК-содержащим вирусом (*Varicella Zoster-virus (VZV)* из семейства *Herpesviridae*. Основные клинические признаки опоясывающего герпеса: остро возникающие высыпания сгруппированных пузырьков на эритематозном основании по ходу отдельных нервов. Заболеванию предшествуют продромальные явления: ощущение покалывания, зуда и особенно часто невралгические боли по ходу нерва. Резко выражены боли при локализации сыпи в области разветвлений тройничного нерва. Могут наблюдаться гипералгезия, парестезия. Нередко наблюдается лихорадка, температура в отдельных случаях может достигать 38-39 °С. Тяжелым течением отличается опоясывающий герпес, развивающийся в области разветвления 1-й ветви тройничного нерва. При ВИЧ-инфекции проявления опоясывающего герпеса могут иметь любую локализацию, в том числе на лице и на слизистой оболочке полости рта. Заболевание проявляется возникновением односторонних пузырьков и эрозий. Указанные элементы локализуются вдоль верхнечелюстной и нижнечелюстной ветвей тройничного нерва и сопровождаются резкой болезненностью.

Рецидивирующий опоясывающий герпес - СПИД-индикаторное заболевание. Со стороны ЛОР-органов у больных СПИДом часто встречается т.н. синдром Ханта (1907 г.) - симптомокомплекс при невралгии коленчатого узла или промежуточного нерва при Herpes zoster oticus. Его проявления: опоясываю-

ший лишай области уха, наружного слухового прохода; боли в ухе на стороне поражения; резкие боли на пораженной половине лица; герпетические высыпания на мягком небе; горизонтальный нистагм; головокружение; расстройство слюнной и слезной секреции; расстройство чувствительности лица на пораженной стороне; парез лицевого нерва (периферический парез мимической мускулатуры); нарушение слуха.

Наиболее часто при *Herpes zoster oticus* поражаются лицевой и слуховой нервы; реже - тройничный, языкоглоточный и блуждающий.

Волосистая лейкоплакия (ВЛ) (ротовая вирусная лейкоплакия, плоская кондилома, ворсинчатая лейкоплакия). Клинически ВЛ выглядит в виде выступающих над поверхностью слизистой оболочки складок или выступов белого цвета, которые по форме напоминают волосы, иногда распространяющиеся на всю заднюю поверхность языка и на вентральную его поверхность. ВЛ может проявляться также на слизистой оболочке губ, щек, дна полости рта и неба, но не в районе комиссуры. Характерная особенность ВЛ состоит в том, что это поражение плотно связано со слизистой; и проявления ее поверхности варьируют от гладкой до морщинистой. Такие плотные, белые участки слизистой оболоч-

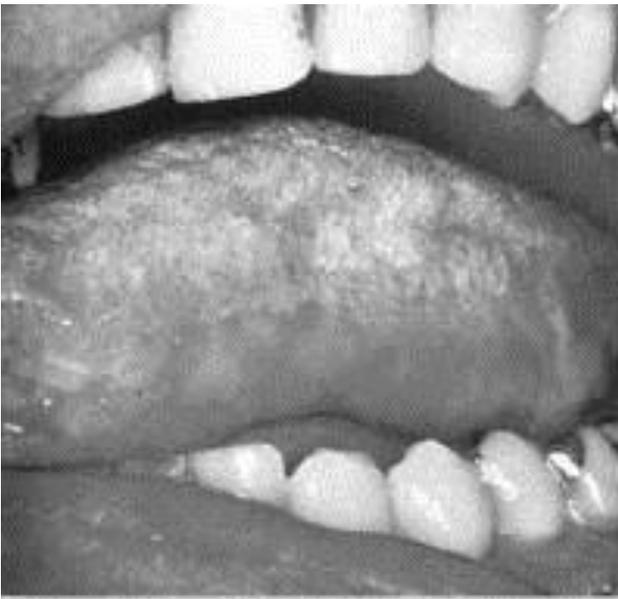


Рисунок 3.



Рисунок 4.

ки сравнимы с классическими лейкоплакическими поражениями, наблюдающимися у пожилых людей. Заболевание сходно с кандидозом слизистой оболочки полости рта, гиперкератозной формой красного плоского лишая, карцинома-

тозом. Относится к неблагоприятным прогностическим признакам (Рисунки 3 и 4).

Пневмоцистная инфекция. Встречаются пневмоцистные отиты у больных ВИЧ-инфекцией. S. Breda наблюдал двух больных СПИДом, у которых при микроскопии срезов ушных полипов были обнаружены *Pneumocista carinii*.

Саркома Капоши (СК). Среди бластоматозных поражений первое место у ВИЧ-инфицированных занимает СК, как правило, наблюдаемая у больных молодого возраста. Часто первичные проявления отмечают на туловище и голове. Как начальный симптом встречается у 30% ВИЧ-инфицированных лиц с поражением полости рта в 50-90% случаев. Характерным является агрессивное течение СК с поражением больших площадей в короткие сроки. При гистологическом исследовании в инфильтрате часто обнаруживают плазматические клетки. Одной из особенностей СК является резистентность к проводимой терапии. Следует отметить, что при СК у ВИЧ-инфицированных часто присоединяется вторичная инфекция с образованием на коже обширных язвенных поражений. При СПИДе СК, как правило, сопровождается кандидозом (гиперпластическая форма) и ЦМВ-инфекцией. В последнее время описана непигментированная СК полости рта. Поражение СК полости рта у лиц моложе 60 лет считается прогностическим признаком иммунодефицита. В полости рта СК в начальных стадиях появляется в виде плоских синеватых, черноватых или красноватых пятен. Позднее они темнеют, увеличиваются в размере, часто разделяются на доли и изъязвляются. Изъязвления на слизистой оболочке полости рта наблюдаются чаще, чем на коже. Поражения во рту болезненны до стадии изъязвления (Рисунки 5 и 6).

В-клеточная лимфома (не-Ходжкина) описана в 1982 г. Проявляется увеличением лимфоузлов; более чем в 50% случаев первичная локализация - шейные лимфоузлы в одном или нескольких местах. Опухоль может распространяться в ротоглотку, носоглотку, околоносовые пазухи. При гистологическом исследовании обнаруживают не связанные с болезнью Ходжкина (лимфогранулематозом) непигментированные клеточные лимфобласты.



Рисунок 5.



Рисунок 6.

Следует также обратить внимание на клинические проявления возможных в клинике болезней уха, горла и носа состояний, которые на определенных стадиях часто сопутствуют ВИЧ-инфекции: синдром Гийена-Барре, миопатия, асептический менингит, В-клеточная лимфома, анемия, множественный мононеврит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ВИЧ-ассоциированная деменция, лимфома ЦНС, иммунобластная лимфома. Тактика лечения таких пациентов, как правило, определяется коллегиально врачами соответствующих специальностей.

Нельзя упускать из внимания побочные действия лекарственных препаратов, которые используются для лечения ВИЧ-инфекции и сопутствующей патологии. Так, имеют место ототоксические проявления специфической антиретровирусной, антибактериальной, туберкулостатической терапии (зидовудин, диданозин, стрептомицин и др.).



Рисунок 7.

Дифференциальный диагноз ВИЧ-инфекции труден и зависит от стадии болезни. В стадии первичных проявлений, фазе острой инфекции ПА при наличии моноклеозоподобного синдрома последний приходится дифференцировать с инфекционным моноклеозом, краснухой, аденовирусной инфекцией, иерсиниозами, острым лейкозом, вторичным сифилисом, гиперкератозом слизистой (Рисунок 7).

В стадии вторичных заболеваний (III стадия, фазы А, Б, В) возникает необходимость дифференциального диагноза с иммунодефицитами, не связанными с ретровирусной инфекцией. Такие иммунодефициты могут возникнуть при длительной терапии высокими дозами кортикостероидов, цитостатиков и лучевой терапии. Иммунодепрессивный эффект может быть выражен при лимфогранулематозе, лимфоидной лейкемии, миеломной болезни и других онкологических заболеваниях. При проявлении ВИЧ-инфекции в полости рта необходимо проводить дифференциальный диагноз со многими заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Так, при кандидозе проводится дифференциальный диагноз с лейкоплакией языка, красным плоским лишаем, вторичным сифилисом, гиперкератозом. Кандидоз углов рта часто дифференцируется со стрептококковой заедой. Гистоплазмоз дифференцируют с раком слизистой оболочки полости рта. Острый герпетический стоматит, так же как и язвенно-некротический гингивостоматит, необходимо дифференцировать с ящуром, острым лейкозом, агранулоцитозом, многоформной экссудативной эритемой, опоясывающим лишаем, распадающейся злокачественной опухолью, тяжелой формой кандидоза слизистой оболочки рта, вторичным сифилисом, аллергическим стоматитом. ВЛ сходна с кандидозом слизистой оболочки полости рта, гиперкератозной формой красного плоского лишая, карциноматозом. Распадающуюся СК в полости рта дифференцируют с раковой, туберкулезной язвой, трофической

язвой и твердым шанкром. Причины иммунодефицита у этих пациентов устанавливаются изучением анамнеза, объективным обследованием, лабораторными данными. При выявлении признаков иммунодефицита больной должен быть целенаправленно обследован на ВИЧ-инфекцию.

В настоящее время не существует средств, позволяющих радикально излечивать больных ВИЧ-инфекцией, поэтому лечебные мероприятия направлены на предупреждение или замедление прогрессирования болезни. Лечение ВИЧ-инфекции заключается в проведении антиретровирусной терапии, профилактики и лечения оппортунистических инфекций, а также симптоматической терапии.

3. Этиологические, патогенетические и клинические аспекты острого среднего отита у детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Проблема заболеваемости ОСО у детей занимает одно из центральных мест в медицине в связи с его неуклонным ростом в мировом масштабе. Острый средний отит встречается с частотой 30% от общего числа ЛОР-патологий.

Средний отит относится к наиболее частым бактериальным инфекциям у детей с нормальной иммунной системой, однако особенности течения этих заболеваний при иммунодефицитах пока изучены слабо. Между тем, те единичные клинические исследования, имеющиеся на сегодняшний день, свидетельствуют о том, что эти заболевания в острой, хронической и рецидивирующей формах часто встречаются и у ВИЧ-инфицированных детей. И хотя в большин-

стве случаев этиология, симптомы и течение этих заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей и у детей с нормальной иммунной системой одинаковы, тем не менее затяжное, тяжелое или необычное течение этих инфекций, с частыми рецидивами, или выделение атипичных возбудителей (в том числе возбудителей оппортунистических инфекций) должны насторожить врача в отношении возможной ВИЧ-инфекции.

Среди общего числа лиц с патологией ЛОР-органов ОСО диагностируется в 20-30% случаев. Течение ОСО в одних случаях легкое, в других - тяжелое и затяжное, с переходом в хроническую форму. При данном заболевании довольно высока вероятность развития тяжелых осложнений, таких как менингит, абсцесс мозга, тромбоз сигмовидного синуса, лабиринтит, парез лицевого нерва, мастоидит, сепсис. ОСО занимает второе место по развитию различных осложнений среди всех заболеваний уха.

3.1.Эпидемиология острого среднего отита

У детей с нормальной иммунной системой острый средний отит встречается очень часто, пик заболеваемости приходится на первые два года жизни. Кроме возраста, к факторам риска относятся: мужской пол, тяжелый или рецидивирующий средний отит у родных братьев или сестер, возникновение первого эпизода заболевания в раннем возрасте, искусственное вскармливание, зимнее время года, расовая принадлежность (риск среднего отита выше у эскимосов, североамериканских индейцев и австралийских аборигенов), посещение детского сада, низкое социально-экономическое положение семьи и аномалии челюстно-лицевой области.

Опубликованы результаты трех контролируемых испытаний, посвященных распространенности острого среднего отита у ВИЧ-инфицированных детей.

Все они показали, что частота этого заболевания у ВИЧ-инфицированных детей не повышена, однако среди детей с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции рецидивы среднего отита встречаются значительно чаще.

3.2. Этиопатогенез и течение острого среднего отита

Ключевую роль в этиопатогенезе острого среднего отита играет переход воспалительного процесса из носоглотки на глоточное устье слуховой трубы. В результате обструкции слуховой трубы в барабанной полости развивается отрицательное давление. Это приводит к образованию выпота в барабанной полости и попаданию слизи и бактерий из носоглотки в среднее ухо. Таким образом, преобладающим механизмом проникновения инфекции в полость среднего уха является тубогенный, т.е. через слуховую трубу. Существуют и другие пути проникновения инфекции в барабанную полость: травматический, менингогенный, наконец, сравнительно редко встречается четвертый путь – гематогенный; он возможен при таких заболеваниях, как сепсис, скарлатина, корь, туберкулез, тиф. К другим этиологическим факторам относятся дефицит иммуноглобулинов (в частности, IgA и IgG2), ВИЧ-инфекция и, возможно, генетическая предрасположенность. Острый средний отит могут вызывать различные бактериальные и вирусные возбудители, относительная частота которых варьирует в зависимости от возраста пациентов и эпидемиологической ситуации. Изучается значение внутриклеточных возбудителей, таких как *S.pneumoniae*.

Таблица 1. Возбудители острого среднего отита (%).

<i>H.influenzae</i>	37
<i>S.pneumoniae</i>	29
<i>M.catarrhalis</i>	12

<i>S.pneumoniae</i> + <i>H.influenzae</i>	8
Вирусы	6
<i>S.pyogenes</i>	5

Основными возбудителями острого среднего отита (80%) являются *S.pneumoniae* и нетипируемые штаммы *H.influenzae*, реже - *M.catarrhalis*. Причем, хочется отметить, более 34% штаммов *H. influenzae* и 70% *M.catarrhalis* продуцируют β-лактамазы. Менее чем в 10% случаев острый средний отит вызывается БГСА (*S.pyogenes*), *S.aureus* или ассоциацией микроорганизмов. На долю вирусов приходится около 6% всех случаев ОСО (Таблица 1).

У детей с нормальной иммунной системой к развитию ОСО приводит нарушение функции евстахиевой трубы, в норме отвечающей за:

- 1) вентиляцию полости среднего уха,
- 2) отток слизи, вырабатываемой слизистой, выстилающей полость среднего уха,
- 3) защиту полости среднего уха от попадания в нее содержимого носоглотки.

Основная причина ОСО - вирусные инфекции верхних дыхательных путей. Они вызывают как функциональную, так и анатомическую обструкцию евстахиевой трубы и приводят к скоплению выпота в полости среднего уха. При забросе содержимого носоглотки, которое содержит большое количество бактерий, в полость среднего уха может развиваться гнойное воспаление.

Схожим образом возникает средний отит и у больных с иммунодефицитами. Нейтропения, возникающая вследствие ВИЧ-инфекции или АРВТ, способствует развитию воспаления слизистой оболочки евстахиевой трубы и нарушению ее функции. Кроме того, ВИЧ-инфекция может приводить к гиперплазии

лимфоидных тканей носоглотки (аденоиды, небные миндалины), которые могут перекрывать наружное отверстие евстахиевой трубы или даже прорасти в нее.

3.3. Клиническая картина среднего отита

Клиника острого среднего отита у детей с нормальным иммунитетом и у детей с иммунодефицитами одинакова: внезапно начавшаяся боль в ухе, лихорадка или раздражительность и плаксивость в сочетании с характерными изменениями, выявляемыми при отоскопии. ОСО может приводить к гнойным осложнениям: перфорации барабанной перепонки, холестеатоме, мастоидиту, распространению гнойного воспаления на полость черепа (менингит, абсцесс головного мозга, субдуральный или экстрадуральный абсцессы, тромбоз синусов и флебит).

3.4. Диагностика острого среднего отита

Диагноз среднего отита основывается на данных отоскопии. При осмотре барабанной перепонки оценивают ее контур, цвет, прозрачность, строение и, самое главное, ее подвижность. Снижение подвижности барабанной перепонки указывает на наличие выпота в полости среднего уха - практически обязательного проявления как острого, так и хронического отита. Как правило, при ОСО барабанная перепонка белесого или желтого цвета, иногда гиперемирована, напряжена и выбухает. Гнойный выпот в полости среднего уха может быть виден через неповрежденную барабанную перепонку, а если барабанная перепонка перфорирована, то видно подтекание гнойного выпота. Эти признаки, в сочетании с соответствующей клиникой, свидетельствуют об ОСО. Тусклая барабанная перепонка, прозрачный или слизистый выпот в полости среднего уха,

снижение подвижности барабанной перепонки более характерны для хронического среднего серозного отита. Как больным с нормальной иммунной системой, так и больным с иммунодефицитом, при наличии показаний можно провести прокол барабанной перепонки (тимпаноцентез) с диагностической или терапевтической целью. Основные показания: неэффективность медикаментозной терапии, гнойные осложнения, такие как мастоидит или абсцесс головного мозга, подозрение на атипичного возбудителя среднего отита, тяжелое состояние больного, необходимость облегчить боль в ухе. Проводят микробиологическое исследование полученного при проколе выпота, результаты оценивают с учетом микрофлоры, выделенной из придаточных пазух носа. Рентгенографию или КТ проводят при подозрении на мастоидит, поражение внутреннего уха или осложнения, затрагивающие полость черепа.

3.5. Возбудители

У детей с нормальным иммунитетом спектр возбудителей среднего отита зависит от возраста ребенка и длительности заболевания. Однако всех возрастных группах, при остром или хроническом отитах, основными возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

Примерно от 6% до 20% случаев острый средний отит имеет вирусную этиологию, и это объясняет, почему в некоторых случаях антибиотикотерапия неэффективна. Спектр возбудителей при рецидивах ОСО и в 20-66% случаев хронического отита такой же, как и при ОСО. Основными возбудителями при хроническом среднем гнойном отите, который характеризуется постоянным гноетечением через перфорированную барабанную перепонку, являются *Pseudomonas aeruginosa*, стафилококки или *Proteus spp.*, а в 50% случаев - анаэробные бактерии.

Иногда возбудителями бывают грибы, как правило, *Aspergillus spp.* и *Candida spp.*, реже *Blastomyces dermatitidis*, как сами по себе, так и в сочетании с бактериальной инфекцией.

У ВИЧ-инфицированных детей основные возбудители ОСО такие же, как и у детей с нормальной иммунной системой.

Marchisio P. Et al. (1996) показали у ВИЧ-инфицированных детей с выраженным иммунодефицитом *S. aureus* встречается гораздо чаще.

3.6. Лечение среднего отита

В большинстве случаев острый средний отит синусит у ВИЧ-инфицированных детей можно лечить эмпирически, без уточнения возбудителя, назначив внутрь антибиотик, активный в отношении типичных возбудителей. Как упоминалось выше, к ним относятся *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Благодаря выработке β -лактамаз, *H. influenzae* и *M. Catarrhalis* устойчивы к амоксициллину в 35-50% и в 90-100% случаев соответственно. Из-за мутаций в генах пенициллинсвязывающих белков 15–38% (в среднем 25%) штаммов *S. Pneumoniae* устойчивы к пенициллину, 50% штаммов умеренно устойчивы, а остальные 50% - высокоустойчивы. В большинстве случаев с умеренной устойчивостью к пенициллину можно справиться, назначая высокие дозы этого антибиотика, однако при высокой устойчивости увеличение дозы бесполезно.

Резистентность к пенициллину чаще встречается у детей:

- 1) посещающих детский сад,
- 2) получавших антибиотикотерапию в предыдущие 90 дней, и 3) в возрасте младше 2 лет.

Рекомендуемые антибиотики и дозы представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Возбудители среднего отита у детей с нормальным иммунитетом и ВИЧ-инфицированных детей

Диагноз	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a	<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	<i>Moraxella catarrhalis</i> ^c	<i>Streptococcus Pyogenes</i>
Средний отит у детей с нормальной иммунной системой	30-40%	15-20%	8-12%	4%
Средний отит у детей с ВИЧ-инфекцией	30-40%	15-20%	8-12%	2%

А) 15–38% штаммов (в среднем 25%) устойчивы к пенициллину; приблизительно в 50% случаев умеренно устойчивы и в 50% случаев высокоустойчивы.

Б) 30–50% штаммов вырабатывают β-лактамазу.

В) 90–100% штаммов вырабатывают β -лактамазу; эти возбудители реже встречаются у взрослых больных ОСО.

Таблица 3. Возбудители среднего отита у детей с нормальным иммунитетом и ВИЧ-инфицированных детей

Диагноз	<i>Staphylococcus aureus</i>	Анаэробные бактерии	Вирусы	Прочее
Средний отит у детей с нормальной иммунной системой	2%	5–6%	20%	д, в
Средний отит у детей с ВИЧ-инфекцией	4% ^г	Не выявлены	Не выявлены	д, в

В) 90–100% штаммов вырабатывают β -лактамазу; эти возбудители реже встречаются у взрослых больных ОСО.

Г) У ВИЧ-инфицированных детей с выраженной иммуносупрессией *S. aureus* встречается чаще.

Д) У ВИЧ-инфицированных детей выделены *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, энтерококки и *Candida spp.*

Е) У взрослых больных из полости среднего уха и слухового прохода выделены *Aspergillus*, *Nocardia*, *Cryptosporidium sp.* и *Pneumocystis*.

3.7. Антибактериальная терапия

Вопрос о целесообразности применения системной антибактериальной терапии при ОСО остается дискуссионным. У большинства пациентов симптомы заболевания самостоятельно проходят без лечения в течение 24-72 ч, а рассасывание выпота в барабанной полости - в течение 2 нед. Однако большинство отитов рекомендуют применять антибиотики, так как нельзя сравнить риск, связанный с системным применением антибактериальных препаратов, и риск, связанный с возможным развитием внутричерепных осложнений.

Так, до эры антибиотиков только внутричерепные осложнения на фоне острого гнойного среднего отита развивались примерно в 2% случаев; частота развития мастоидита составляла 12%, в настоящее время такие осложнения встречаются значительно реже - 0,04-0,15%.

Таким образом, по нашему мнению, всем больным в III и IV стадиях ОСО рекомендован курс системной антибактериальной терапии. При наличии у больного тяжелой соматической патологии (сахарный диабет, заболевания почек и крови) также рекомендовано системное применение антибиотиков.

Понятно, что оптимальным при назначении антибактериальной терапии остается исследование отделяемого с определением флоры и чувствительности к антибиотикам. К сожалению, в большинстве случаев приходится прибегать к эмпирической антибактериальной терапии. Однако даже при использовании ан-

антибиотиков, активных против возбудителей, выделенных из среднего уха, не всегда (хотя и напрямую зависит от эффективности антибиотика) наступает клиническое выздоровление, не говоря уже об эмпирической терапии, что лишний раз подтверждает необходимость комплексного подхода к лечению.

Рисунок 8 (схема).



Если симптомы отита сохраняются после 1- 2 курсов эмпирической антибактериальной терапии, принято говорить о персистирующем среднем отите (Рисунок 8). Наибольший процент неудач при данном заболевании отмечен при использовании ко-тримоксазола (75%) и амоксициллина (57%), далее следуют

цефаклор (37%) и цефиксим (23%). Наиболее эффективным антибиотиком является **амоксициллин/клавуланат**¹ (всего 12% неудач). К ко-тримоксазолу вообще из-за его токсичности и вызываемых им тяжелых аллергических реакций в мире чрезвычайно сдержанное отношение. К тому же имеются убедительные данные о высокой устойчивости к нему в России. Ампициллин мало пригоден для применения в амбулаторных условиях из-за своей низкой биодоступности (30-40% по сравнению с 90-процентной биодоступностью амоксициллина). В амбулаторных условиях не просто нежелательно, но в большинстве случаев противопоказано применять антибиотики парентерально.

Известны три условия эффективности антибиотиков:

- чувствительность возбудителя к антибиотику;
- концентрация антибиотика в жидкостях среднего уха и сыворотке крови выше МПК возбудителя;
- сохранение концентрации в сыворотке крови выше МПК в течение 40- 50% времени между приемами препарата.

Пероральными препаратами, обеспечивающими эти условия, а следовательно, ведущими препаратами для эмпирической терапии ОСО, в амбулаторной практике следует считать амоксициллин, так как он является наиболее активным против пенициллинрезистентных пневмококков, а также макролидные антибиотики.

При устойчивости к амоксициллину возбудителей, при персистирующем (рецидивирующем) среднем отите - **амоксициллин/клавуланат**¹ (325 мг 3 раза в

день), цефтриаксон, цефураксим аскетил и последние генерации фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин).

К применению фторхинолонов при неосложненных формах ОСО следует относиться осторожно. Нельзя забывать, что они по-прежнему считаются препаратами резерва, следовательно, их назначение целесообразнее при высоком риске развития или состоявшемся осложнении среднего отита, а также в случаях неэффективности антибактериальной терапии другими препаратами. В связи с этим можно предложить такую схему антибактериальной терапии осложненных форм ОСО (см. рисунок-схему): **амоксициллин/клавуланатⁱ** - 650 мг 3 раза в день (в течение 48 ч), при положительном эффекте - продолжение указанного лечения, в противном случае - новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

У детей с неосложненной, легкой или умеренной формой заболевания, не посещающих детский сад, при первом эпизоде острого среднего отита, или повторном эпизоде этого заболевания, возникшем не ранее чем через 3 месяца после первого, препаратом выбора является амоксициллин, либо в стандартной дозе - 45 мг/кг/сут, либо в высокой дозе - 90 мг/кг/сут, в 2 приема, в течение 10 - 14 дней. Такой разброс дозы позволяет врачу более гибко подходить к терапии. В начале сезона простудных заболеваний детям старше 2 лет, не получавшим в последнее время антибиотики и не посещающим детский сад, достаточно небольших доз амоксициллина. При аллергии к пенициллинам (если только это не аллергические реакции немедленного типа) вместо амоксициллина назначают цефдинир (14 мг/кг/сут в 1 или 2 приема), цефураксим (30 мг/кг/сут в 2 приема) или цефподоксим (10 мг/кг/сут в 2 приема). Считается, что из этих трех цефалоспоринов цефдинир наименее неприятный на вкус. Больным с тяжелой аллергией к пенициллинам в анамнезе можно назначить кларитромицин (15 мг/кг/сут

в 2 приема) или азитромицин (10 мг/кг/сут в 1-й день терапии и 5 мг/кг/сут со 2-го по 5-й день терапии, 1 раз в сутки). Если известно, что инфекция вызвана штаммом *S. pneumoniae*, устойчивым к пенициллину, то назначают клиндамицин (30-40 мг/кг/сут в 3 приема). При отсутствии улучшения в течение 48-72 часов после назначения стандартной дозы амоксициллина, при повторном эпизоде ОСО, развившемся в период до 90 дней после первого эпизода, во время которого больной получал антибиотики, при тяжелом или среднетяжелом течении болезни, или если ребенок посещает детский сад, - назначают антибиотики широкого спектра действия для приема внутрь. Лучше всего назначить амоксициллин/клавуланат в высокой дозе (90 мг/кг/сут амоксициллина и 6,5 мг/кг/сут клавуланата в несколько приемов). Нужно помнить, что амоксициллин/клавуланат выпускается в разных формах, с разным соотношением амоксициллина и клавуланата (от 2:1 до 12,9:1).

Только новая форма для приема внутрь Аугментин ES-600®, которая содержит 600 мг амоксициллина и 42,9 мг клавуланата в 5 мл суспензии, позволяет назначать высокие дозы амоксициллина и при этом избегать диареи, которая возникает, если доза клавуланата превышает 10 мг/кг/сут. Если используется другая форма, то амоксициллин/клавуланат назначают так, чтобы каждая доза содержала 45 мг/кг/сут амоксициллина. Амоксициллин/клавуланат можно заменить цефдиниром, цефуросимом или цефподоксимом.

Если больной не может принимать антибиотики внутрь, то назначают цефтриаксон (50 мг/кг/сут) в/в или в/м, до тех пор пока больной не сможет принимать антибиотики внутрь. Поскольку в большинстве случаев пневмококки нечувствительны к триметоприму/сульфаметоксазолу и эритромицину/сульфафуразолу, эти препараты больше не являются препаратами выбора у больных ОСО.

Вопрос о длительности антибиотикотерапии при ОСО решается индивидуально. Поскольку доказана эффективность коротких курсов антибиотикоте-

рапии при неосложненном остром среднем отите у детей старше 5 лет и поскольку длительная антибиотикотерапия способствует росту устойчивости к антибиотикам, в настоящее время для детей этого возраста с нормальной иммунной системой, которые хорошо отвечают на медикаментозную терапию,

Таблица 4. Антибиотикотерапия острого среднего отита у детей.

Антибиотик	Суточная доза (мг/кг/сут)	Максимальная суточная доза (мг)	На сколько приемов разделяют суточную дозу
Амоксициллин (различные торговые названия)	45–90	4000	2
Амоксициллин/клавуланат калия (Аугментин®)	45–90	4000	2
Цефдинир (Омницеф®)	14	600	1
Цефподоксим (Вантин®)	10	800	2
Цефуроксим (Цефтин®)	30	1000	2
Кларитромицин (Биаксин®)	15	1000	2
Азитромицин (Зитромакс®)	10 (в первый день терапии)* 5 (в последующие 4 дня)	500/250	1

* Азитромицин назначают в дозе 10 мг/кг один раз в сутки в первый день терапии и в дозе 5 мг/кг один раз в сутки в последующие 4 дня терапии. Максимальная суточная доза в первый день - 500 мг, в последующие дни - 250 мг.

рекомендуется короткий (5-7 дней) курс антибиотикотерапии.

С другой стороны, у ВИЧ-инфицированных детей с иммунодефицитом значительно повышен риск рецидивов острого среднего отита, а также риск развития осложнений и устойчивости флоры к амоксициллину.

Эллен Уолд, Барри Дашефски (2007) рекомендуют лечить рецидивы ОСО у этой группы больных согласно рекомендациям, принятым для детей с нормальной иммунной системой: терапия антибиотиками широкого спектра действия в течение 10–21 дня (или, по меньшей мере, в течение одной недели после полного исчезновения симптомов). Если на момент постановки диагноза или во время лечения ОСО у ВИЧ-инфицированного ребенка наблюдается тяжелое общее состояние или выраженная интоксикация, то проводят прокол барабанной перепонки или пункцию верхнечелюстных пазух, с посевом полученного материала, и, не дожидаясь результатов посева, начинают парентеральную терапию антибиотиками широкого спектра действия (например, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон или ампициллин/сульбактам в высокой дозе). Если у больного уже произошла спонтанная перфорация барабанной перепонки, то после соответствующей обработки через это отверстие получают образец содержимого полости среднего уха для посева (Таблица 4).

Антибиотикотерапию корректируют в зависимости от результатов посева и чувствительности к антибиотикам, что особенно важно, если у больного атипичная или оппортунистическая инфекция. Длительность антибиотикотерапии при повторных эпизодах бактериальных синуситов такая же, как и при первичной инфекции. У большинства больных с частыми рецидивами или затяжным

течением имеется какое-либо предрасполагающее состояние, например аллергический или неаллергический ринит.

Таким больным могут помочь H1-блокаторы или глюкокортикоиды для интраназального введения.

У детей с нормальной иммунной системой, несмотря на исчезновение симптомов гнойного процесса, после окончания лечения почти в 50% случаев сохраняется выпот в полости среднего уха, который постепенно рассасывается, однако у 10% детей он сохраняется до 3 мес. и дольше. Поскольку выпот в полости среднего уха может сохраняться длительное время после исчезновения инфекции, и поскольку нерациональное использование антибиотиков приводит к росту устойчивости бактерий, в настоящее время рекомендуют избегать назначения повторных курсов антибиотиков при сохраняющемся выпоте в отсутствие признаков активного заболевания или рецидива. Если выпот сохраняется более 2–3 месяцев и сопровождается значительным снижением слуха, можно назначить повторный курс антибиотиков широкого спектра действия, особенно если планируется хирургическое лечение отита. Если, несмотря на повторный курс антибиотиков, выпот в полости среднего уха не исчезает через 3 месяца, особенно если болен ребенок младшего возраста, процесс двухсторонний, сопровождается снижением слуха, шумом в ушах, головокружением или выраженными изменениями барабанной перепонки или полости среднего уха, проводят парацентез барабанной перепонки (прокол с установкой дренажной трубки). Эти же рекомендации применимы и к ВИЧ-инфицированным детям.

На сегодняшний день не зарегистрировано случаев пневмоцистного отита среди ВИЧ-инфицированных детей, однако описано несколько случаев этой инфекции у взрослых. В этих случаях был эффективен три-метоприм/сульфаметоксазол внутрь, как в виде монотерапии, так и в комбинации с дапсоном, или пентамидин внутривенно.

Хронический средний гнойный отит лечат совместно с оториноларингологом, который проводит прокол барабанной перепонки и забор материала для посева, регулярные осмотры и ежедневный туалет слухового прохода и барабанной перепонки. Назначают ушные капли с офлоксацином. Если спустя 48-72 часа после начала лечения гноетечение из полости среднего уха не уменьшается, то начинают терапию антибиотиками, активными против *P. aeruginosa* и *S. aureus*, парентерально (например, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам или цефепим), в дальнейшем, при необходимости, терапию корректируют в зависимости от результатов посева и чувствительности к антибиотикам. Лечение продолжают в течение 7 дней после прекращения гноетечения. Если, несмотря на парентеральную антибиотикотерапию, гноетечение сохраняется или рецидивирует, то может потребоваться прокол барабанной перепонки и установка дренажной трубки.

3.8. Профилактика среднего отита

Пока резистентность к антибиотикам (особенно устойчивость *S. Pneumoniae* к пенициллину) не приняла угрожающие масштабы, эти препараты широко применялись для профилактики или снижения частоты рецидивов среднего отита. В настоящее время антибиотикопрофилактика у больных с нормальной иммунной системой рекомендуется только при наличии у них не менее 3 или 4 эпизодов ОСО за последние 6 или 12 месяцев соответственно. Эллен Уолд, Барри Дашефски (2007) рекомендуют использовать эти же строгие критерии и при решении вопроса о начале антибиотикопрофилактики у больных с иммунодефицитом, в том числе у ВИЧ-инфицированных детей.

К препаратам, хорошо себя зарекомендовавшим в эпоху до широкого распространения устойчивости к антибиотикам, относятся амоксициллин (20 мг/кг/сут в один прием) и сульфафуразол (50 - 75 мг/кг/сут в 2 приема). Имеется,

по меньшей мере, одна публикация, в которой сообщалось о неэффективности амоксициллина для профилактики среднего отита по сравнению с плацебо, что, вероятно, было связано с высокой распространенностью устойчивых штаммов (как продуцирующих β -лактамазу *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, так и устойчивого к пенициллину *S. pneumoniae*). Хотя некоторые авторы выражают опасения по поводу токсичности сульфафуразола и триметоприма/сульфаметоксазола, показано, что ежедневный прием этих препаратов позволяет предотвратить рецидивы среднего отита (нужно отметить, что это исследование проведено в те годы, когда устойчивость к антибиотикам была не столь распространена). Неизвестно, могут ли эти препараты предотвращать развитие среднего отита при более редком приеме, например три раза в неделю (такая схема используется для профилактики пневмоцистной пневмонии на фоне ВИЧ-инфекции), поэтому при хорошей переносимости рекомендуется ежедневный прием, что обеспечит удовлетворительную защиту от обоих заболеваний.

В тех случаях, когда антибиотикопрофилактику назначают, ее следует проводить в течение всего сезона простудных заболеваний (зимой) детям, у которых отиты носят сезонный характер, и как минимум в течение 1 года тем, у кого отиты возникают круглогодично. Прокол барабанной перепонки и установку дренажной трубки проводят только тем больным, у которых антибиотикопрофилактика не позволяет снизить частоту эпизодов среднего отита, и некоторым больным с хроническим гнойным средним отитом (например, при значительном снижении слуха).

Детей младше двух лет и детей из группы риска по инвазивным пневмококковым инфекциям, включая ВИЧ-инфицированных детей любого возраста, рекомендуется вакцинировать семивалентной конъюгированной пневмококковой вакциной.

В настоящее время наличие в анамнезе частых эпизодов среднего отита или синуситов у детей старше 2 лет, в отсутствие других факторов риска, не является показанием к вакцинации. Однако, по данным крупных испытаний, проведенных в США и Финляндии, иммунизация детей грудного возраста семивалентной конъюгированной пневмококковой вакциной приводила к снижению:

- 1) числа вызовов врача по поводу среднего отита на 8,9%;
- 2) частоты среднего отита на 6-7%;
- 3) частоты среднего отита, вызванного пневмококками тех штаммов, против которых проводилась вакцинация, на 57- 6,7%;
- 4) числа случаев частых повторных средних отитов (3 или 4 эпизода в течение 6 или 12 месяцев соответственно) на 9,5%;
- 5) необходимости дренирования полости среднего уха на 20,3%.

Хотя влияние этой вакцины на частоту синуситов у детей с нормальной иммунной системой не установлено, а данные о ее эффективности в снижении частоты ОСО и синуситов у ВИЧ-инфицированных детей отсутствуют, современные руководства настоятельно рекомендуют вакцинировать всех ВИЧ-инфицированных детей семивалентной конъюгированной пневмококковой вакциной либо двадцатитрехвалентной пневмококковой субъединичной вакциной.

3.9. Оценка эффективности лечения

Назначение адекватной системной антибактериальной терапии, как правило, приводит к быстрому (24–48 ч) улучшению самочувствия больного, нормализации температуры тела, исчезновению общемозговой симптоматики и т.д., в противном случае обычно требуется смена антибактериального препарата. Нарушения слуха и ощущение заложенности уха могут оставаться до 2 нед. после полного исчезновения других клинических симптомов и не требуют сами по себе продолжения антибактериальной терапии.

Итак, суммируя вышеизложенное, следует отметить, что клиника, спектр возбудителей, а также диагностика и лечение острого среднего отита у ВИЧ-инфицированных детей и детей с нормальной иммунной системой во многом схожи.

Если первый или второй курсы эмпирически назначенных антибиотиков не принесли улучшения, то, учитывая растущую распространенность устойчивых штаммов микроорганизмов, нужно провести посев содержимого полости среднего уха или верхнечелюстной пазухи. Выявление устойчивых или атипичных возбудителей поможет сделать правильный выбор препарата.

4. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТРАДИЦИОННОЙ САНАЦИИ ЛОР-ОРГАНОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Проблема инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), в оториноларингологии с каждым днём становится всё актуальнее. Инфекция, вызываемая ВИЧ характеризуется прогрессирующим поражением иммунной системы, приводящим к развитию СПИДа и, к сожалению, фатальной в настоящее время смерти от вторичных заболеваний.

Разнообразие клинических проявлений ВИЧ-инфекции обусловлено присоединением оппортунистических инфекций, среди которых наибольшее значение имеют грибковые, бактериальные и вирусные инфекции. Оппортунистические инфекции, как правило, имеют эндогенный источник и возникают за счет активации собственной микрофлоры человека вследствие снижения напряженности иммунитета. Поражения полости рта и слизистых оболочек ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных относят к одним из первых клинических проявлений болезни.

В оториноларингологии большинство манипуляций носит инвазивный характер, что делает вполне реальным искусственный механизм передачи ВИЧ, а ведущим путем – парентеральный, в этом аспекте изучение различных способов санации ЛОР-органов ВИЧ-инфицированных пациентов представляется наиболее актуальным.

Известно множество научных трудов, где выделены и описаны заболевания, являющиеся индикатором синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), изучена симптоматика поражения уха, горла и носа у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, однако клинико-морфологических исследований посвящённых сравнительному анализу различных способов санации ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей не проводилось.

Проведенные морфологические исследования показали наличие значительного числа микроорганизмов при проведении стандартной методики санации ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей. Скопление детрита и других наложений создаёт благоприятную почву для размножения этих микроорганизмов, а микротравматизация ЛОР-органов при их санации способствует распространению оппортунистической микрофлоры на фоне ВИЧ-инфекции.

Всё отмеченное делает необходимым, проведение санационных мероприятий ЛОР-органов направленных на удаление или, по крайней мере, уменьшение числа микроорганизмов.

Для этих целей предложено множество дезинфицирующих средств, таких, как перманганат калия и различных спиртовых растворов – применение которых не всегда приемлемо в практике детского ЛОР врача, в силу специфических органолептических и химических свойств; растворов, в составе которых имеется перекись водорода, которые готовятся в условиях аптеки и не подлежат длительному хранению; кроме того в последнее время существует мнение ограни-

чения санационных мероприятий с помощью фурацилина по причине сомнительного дезинфицирующего влияния.

4.1. Методы проведения сравнительной клинико-морфологической оценки применения различных способов санации ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей

4.1.1 Методы проведения санации ЛОР-органов (нёбных миндалин)

Поскольку небным миндалинам отводится важная роль в процессе иммуногенеза и местной защите слизистой оболочки верхних дыхательных путей и ЛОР-органов, нельзя признать целесообразным широко практикуемый хирургический принцип лечения, тогда как важное значение придаётся гигиеническому состоянию полости рта и ЛОР-органов и, в первую очередь, микробиocenозу.

Обязательными условиями терапии была её цикличность с повторением курса 2-3 раза в год, особенно в холодное время (осень-зима-весна), а также комплексное использование общих и местных методов лечения, значительно повышающих эффективность проводимой терапии.

При рыхлых миндалинах с гнойным содержимым в лакунах применяли массаж миндалин с помощью ватного тампона, смоченного лекарственным средством. Им делали многократные втирания поочередно в поверхность каждой миндалины. Для этого применяли 0,5-1% раствор йода в глицерине (раствор Люголя), 3-5% раствор колларгола, 2% раствор протаргола ежедневно в течение 15-20 дней. Массаж миндалин данными средствами сочетали со специальной обработкой (туширование) слизистой оболочки лакун 2-5 % спиртовым раство-

ром йода или 1% спиртовым раствором бриллиантовой зелени с помощью ушного зонда и тонкого ватного тампона.

У маленьких детей для смазывания миндалин использовались: смесь сока алоэ с пчелиным медом (из расчета 1:3), смесь 30 % спиртового раствора прополиса с глицерином (1:2), смесь 1% спиртового раствора йодиола с глицерином (1:1). Смазывание производили натошак ежедневно в течение месяца.

У детей более старшего возраста и взрослых одним из наиболее распространенных способов санации небных миндалин является промывание лакун различными антисептиками; при этом активное механическое удаление гнойно-творожистого содержимого из лакун сочеталось с одновременным антибактериальным и противовоспалительным действием лекарственного вещества на слизистую оболочку миндалин.

Местная санация небных миндалин проводилась курсом (от 7 процедур) путем промывания лакун миндалин дезинфицирующим антисептическим раствором (фурациллин, слабый раствор марганцевокислого калия, нейтральный анолит, ФарГАЛС) с тщательным смазыванием миндалин раствором Люголя (колларгола 3%) в последующем.

Нейтральный анолит. В начале 80-х годов широкое распространение получили электроактивированные водные солевые растворы (ЭВР). Так называемая «живая» и «мёртвая» вода стала предметом многочисленных дискуссий на страницах периодических массовых изданий. Это послужило толчком к созданию многочисленных вариантов аппаратов для электроактивации водных растворов и появлению многочисленных инструкций по её применению.

Экспериментально-теоретическое обоснование использования ЭВР в медицине осуществлено в Научном центре хирургии, под руководством академика В.Вахидова, там же разработаны и основные методы клинического применения ЭВР. Результаты этих исследований обобщены в серии авторских свидетельств

на изобретения (АС №1121905, 1121906, 1121907 от 1 июля 1984г.), которых мы и придерживались в наших исследованиях.

В основе бактериостатического и бактерицидного действия нейтрального анолита лежит гипохлорид натрия. Активация воды связана с изменением рН, ионного состава, редокс-потенциала и других параметров.

Параметры активности раствора нейтрального анолита составляли – рН=3,6 ± 0,2 и окислительно-восстановительный потенциал ОВП = + 860 ± 50 при применении последнего в аппарате «Эсперо - 1», с продолжительностью курса санации ЛОР-органов 6-9 дней.

Однако многие стороны действия нейтрального анолита и возможности их использования в различных сферах медицины не изучены. Недостаточно исследовано, в частности, влияние электроактивированных водных растворов на саногенез полости рта и ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей.

ФарГАЛС. Группой авторов Узбекистана разработана и запатентована технология получения нового лекарственного средства, не имеющего аналогов в мире. Были проведены клинические испытания препарата, и он был зарегистрирован под названием «ФарГАЛС». На технологию был объявлен международный приоритет в 110 странах мира в Европейском Патентном Ведомстве.

По фармацевтическим свойствам препарат отнесен к антисептическим и ранозаживляющим средствам. ФарГАЛС обладает широким спектром антимикробного действия: активен в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, неспорообразующих и спорообразующих бактерий (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Clostridium perfringens*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter agglomerans*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides fragilis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Shigella sonnei*, *Proteus mirabilis* и т.д., грибов рода *Candida*, а также *Helicobacter pylori*), способствует улуч-

шению васкуляризации ишемизированных участков. Оказывает ранозаживляющее и противовоспалительное действие. Кроме того, лабораторией Национальной коллекции бактерий и возбудителей I-II групп инфекций проведено изучение действия препарата ФарГАЛС на представителей культур: *Vibrio cholerae*, *Yersinia pestis*, *Brucella abortus bovis*, *Bacillus anthracis* и выявлено патогенное действие на эти культуры.

Клинические испытания препарата ФарГАЛС проводились в Медицинской академии РУз (кафедра общей хирургии, кафедра акушерства и гинекологии № 2), Центре гнойной хирургии.

Результаты клинического испытания препарата ФарГАЛС показали, что препарат может применяться в качестве антимикробного агента наружно при лечении гнойно-некротических процессов, обладает выраженным антибактериальным и некролитическим действием, ускоряет очищение гнойных ран и появление грануляционных тканей, уменьшает обсемененность раны, обеспечивает более высокую скорость заживления, достоверно лучше уменьшает интенсивность гноетечения из раны, отечность раны, гиперемию, обладает выраженным местным противовоспалительным действием.

Сравнение результатов по срокам заживления раны показало, что у больных, получавших препарат, наблюдается заживление раны в 2 раза быстрее, чем при традиционном лечении.

Антимикробная терапия с местным включением препарата ФарГАЛС, оказала положительный эффект на больных, страдающих воспалительными заболеваниями слизистой шейки матки и влагалища. Сравнение результатов по срокам заживления раны в клинических испытаниях показало, что у больных с истинными эрозиями шейки матки при применении препарата наблюдается рост грануляционной ткани статистически достоверно на 6-8 дней раньше, чем в группе контроля (традиционное лечение). При этом отмечен высокий анти-

микробный, обезболивающий и регенерирующий эффект, сократились сроки лечения и улучшились показатели бактериальных мазков у женщин с воспалительными заболеваниями слизистой шейки матки и влагалища. Токсических и побочных эффектов, связанных с применением препарата не выявлено. Применение препарата не оказывает отрицательного влияния на величину ферментации в крови (АсТ, АлТ), количества лейкоцитов в крови, содержание белка, не влияет на анализы крови, мочи. Препарат ФарГАЛС не влияет на АД, ЧСС, ЧД.

ФарГАЛС применяется:

при лечении: инфицированных ран, гнойно-воспалительных заболеваний кожи, пролежнях, трофических язвах, ювенильных угрях;

цервицитов, кольпитов, вульвовагинитов бактериальной и микозной этиологии, эрозий шейки матки;

при лечении геморроя.

Также, ФарГАЛС эффективен для лечения трофических язв различного генеза и гнойно-некротических процессов диабетической этиологии, при лечении гнойных, инфицированных ран, включая нагноение послеоперационных ран в хирургии, является хорошим противомикробным и регенерирующим средством.

В настоящее время ФарГАЛС применяется также в стоматологии, комбустиологии, оториноларингологии.

Также препарат ФарГАЛС зарегистрирован как ветеринарный препарат.

Хранится ФарГАЛС при комнатной температуре. Срок хранения – 2 года. Выпускается ФарГАЛС в стеклянных флаконах.

Экономическая сторона применения ФарГАЛС:

1. Применение препарата ФарГАЛС в госпиталях сокращает койко-дни на 7-8 дней на каждого больного.

2. ФарГАЛС сокращает применение дорогостоящих препаратов.
3. При лечении многих видов заболеваний препаратом ФарГАЛС не требуется применения других препаратов местно.
4. При применении препаратом ФарГАЛС не допускается применение спиртовых растворов (йод, бриллиантовая зелень).
5. Для хранения препарата ФарГАЛС не требуются холодильные камеры.

В нашем исследовании, препарат ФарГАЛС применяется согласно инструкции как в нативном виде, так и в разведении 1:1, 1:2 с дистиллированной водой.

Для оценки гигиенического состояния ЛОР-органов и полости рта у детей с ВИЧ-инфекцией определяли **индекс гигиены** по методу Ю.А.Федорова и В.В.Володкиной. В качестве теста использовали окраску губной поверхности шести нижних передних зубов йод-йодидно-калиевым раствором (калия йодид – 2 г; йод кристаллический – 1 г; вода дистиллированная – 40 мл).

Количественную оценку производят по пятибалльной системе:

- окрашивание всей поверхности коронки зуба – 5 баллов;
- окрашивание 3/4 поверхности коронки зуба – 4 балла;
- окрашивание 1/2 поверхности коронки зуба – 3 балла;
- окрашивание 1/4 поверхности коронки зуба – 2 балла;
- отсутствие окрашивания поверхности коронки зуба – 1 балл.

Разделив сумму баллов на число обследованных зубов, получают показатель гигиены полости рта (индекс гигиены – ИГ).

Расчет производят по формуле: $ИГ = \frac{К_i}{n}$ (сумма оценок каждого зуба) / n, где: ИГ – общий индекс очистки; K_i – гигиенический индекс очистки одного зуба; n – число обследованных зубов [обычно 6].

Качество гигиены полости рта оценивают следующим образом: хороший ИГ – 1,1 – 1,5 балла;удовлетворительный ИГ – 1,6 – 2,0 балла;неудовлетворительный ИГ – 2,1 – 2,5 балла;плохой ИГ – 2,6 – 3,4 балла;очень плохой ИГ – 3,5 – 5,0 баллов.

При регулярном и правильном уходе за полостью рта индекс гигиены в пределах 1,1–1,6 баллов; значение ИГ 2,6 и более баллов свидетельствует об отсутствии эффективной гигиены ЛОР-органов и полости рта.

Оценка местного иммунитета ЛОР-органов и полости рта. Для изучения состояния местных факторов защиты (оценки неспецифической резистентности организма) исследовали смешанную нестимулированную слюну. Определяли уровень лизоцима как неспецифического фактора защиты по стандартным методикам. Исследование концентрации лизоцима проводили методом диффузии в агаре, содержащем 0,05 % порошка биомассы *Micrococcus lysodei-citicus*. Повышение содержание лизоцима в слюне указывает на благоприятный тип реакции, снижение - на неблагоприятный.

Оценка гематологических индексов применялась с использованием лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Кальф-Калифа; индекса Кребса; индекса резистентности организма (ИРО).

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определяют по формуле Я.Я. Кальф-Калифа - как показатель процессов тканевой деградации и уровня эндогенной интоксикации. Представляет собой соотношение уровня клеток, повышающихся при воспалительных и гнойных процессах (нейтрофильные лейкоциты - миелоциты, метамиелоциты - юные, палочкоядерные, сегментоядерные), к клеткам, количество которых при этих процессах может снижаться (лимфоциты, моноциты, эозинофилы). ЛИИ на сегодняшний день является самым распространенным индексом интоксикации в различных отраслях медицины. Данный индекс показывает количественное выражение сдвига лейкоци-

тарной формулы в сторону нейтрофилов, в то время как на практике данный сдвиг оценивается врачами приблизительно и лишь констатируется как таковой, зачастую без количественной характеристики. Такая оценка нейтрофильного сдвига весьма субъективна, что снижает ценность этого метода.

$$\text{ЛИИ} = ((4 \text{ мц.} + 3 \text{ ю.} + 2 \text{ п.} + \text{с.}) \text{ Ч (пл.кл.} + 1)) / ((\text{лимф.} + \text{мон.}) \text{ Ч (э.} + 1))$$

Нормативная величина ЛИИ в зависимости от возраста колеблется от $0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,5$ и даже до 1–3 усл. ед. Возрастание данного показателя говорит о повышении уровня интоксикации и активации процессов распада. ЛИИ $2,7-3,7 \pm 0,67$ усл. ед. соответствует легкой степени интоксикации, $3,6-4,8 \pm 0,53$ усл. ед. - средней степени, $5,8-8,5 \pm 1,4$ - тяжелой степени, ЛИИ $> 8,6$ усл. ед. указывает на крайне тяжелую степень интоксикации. Повышение ЛИИ до 4-9 свидетельствует о влиянии бактериальных токсинов, если ЛИИ в рамках 2-3 - об интоксикации продуктами аутолиза.

Индекс Кребса (ИК) - отношение всей суммы процентного содержания нейтрофилов к такому же количеству лимфоцитов. Норма = $1,8 \pm 0,46$.

Индекс резистентности организма (ИРО), в который ЛИИ входит как один из компонентов. Рассчитывается как отношение количества лейкоцитов в тыс./л к произведению возраста больного на ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу:

$$\text{ИРО} = (\text{л., тыс./л}) / (\text{возраст больного} \times \text{ЛИИ})$$

В среднем ИРО колеблется от 50 до 100. Снижение ИРО указывает на возможность развития инфекционных осложнений, а увеличение - на отсутствие воспалительных осложнений; у больных с гнойными осложнениями ИРО снижается. При ИРО ниже 50 необходимо проводить длительную детоксикационную терапию, включающую гемосорбцию, энтеросорбцию, форсированный диурез и др.

Морфологические исследования проводились на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Бухарского государственного медицинского института.

Морфологическое изучение состояния ЛОР-органов при санации у ВИЧ-инфицированных детей проводили с помощью световой микроскопии после фиксации в 10%-м растворе нейтрального формалина изготавливали парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Техника вырезки материалов для патоморфологического исследования.

Оптимальная площадь кусочков ткани составляла 2 – 3см², толщина 5 – 7 мм.

1-й день - Вырезанные кусочки ткани погружали в фиксатор (10% раствор нейтрального формалина).

2-й день - После фиксации, кусочки промывали в течение 3 часов в проточной воде. Перед заливкой материала в парафин его проводили обезвоживание в спиртах восходящей концентрации, начиная с 70%. Продолжительность процесса обезвоживания в спиртах составила в среднем 48 часов.

3-й день - Заливка ткани в парафин с температурой плавления 56°С.

4-й день - Приготовление парафиновых блоков. Пропитанные парафином кусочки ткани выкладывали в специальные формочки и заливали расплавленным в термостате при 60°С парафином, в который добавляли 1-3% воска.

5-й день - Для получения гистологических срезов применяли специальные микротомы и микротомные ножи. Резка парафиновых блоков на санном микротоме, для этого, парафиновый блок зажимали в объектодержателе санного микротомы.

Установив нужный угол наклона ножа в 27°, медленно подводя нож к блоку, регулировали его высоту до соприкосновения с ножом.

Сначала выравнивали поверхность блока, установив микрометрическую шкалу на полученные срезы (20-25мкм), затем шкалу переводили на 6 – 8мкм и приступали к резке материала. Срезы наклеивали на предметное стекло непосредственно с ножа. Продолжительность просушивания срезов в термостате при 37С 6 – 12ч.

6-й день - проводили окрашивание срезов клеток и тканей в красителе гематоксилин и эозин.

Методика окраски гематоксилином и эозином:

Удаляют парафин из срезов в орто-ксилоле или толуоле, проводят по спиртам нисходящей концентрации и доводят до воды (две порции ксилола или толуола – 3-5 минут, 96° этанол – 3 минуты, 80° этанол – 3 минуты, 70° этанол – 3 минуты, дистиллированная вода – 5 минут).

Окрашивают гематоксилином 7-10 минут (в зависимости от зрелости красителя). Промывают в дистиллированной воде – 5 минут.

Дифференцируют в 1% соляной кислоты на 70° этаноле до побурения срезов. Промывают дистиллированной водой, а затем слабым (0,5 %) раствором аммиака до посинения срезов.

Окрашивают водным раствором эозина 0,5-1 минуту (в зависимости от желаемой окраски).

Промывают в трех порциях дистиллированной воды для удаления избытка эозина.

Удаляют воду из срезов в одной порции 70° этанола, двух порциях 96° этанола. Экспозиция в каждой порции спирта – 2 минуты.

Просветляют срезы в двух порциях карбол-ксилола (смесь расплавленного фенола и ксилола либо толуола в соотношении 1:4 или 1:5) – 1 минута.

Производят окончательное обезвоживание срезов в двух порциях ксилола или толуола в течение 2 минут. ЗаклЮчить срезы в канадский бальзам или синтетическую среду для заключения гистологических срезов.

Морфологические препараты тканей ЛОР-органов исследовали и фотографировали с использованием светового микроскопа OLYMPUS BX51, оснащенного цифровой видеонасадкой Sanyo подключённой к электронной компьютеризированной системе сохранения фотоматериала при соответствующих увеличениях.

4.2. Результаты исследования обследованных ВИЧ-инфицированных больных детей

Нами были проанализированы данные обследования и лечения 114 больных детей от 1-года до 14 лет, с ЛОР - патологии на фоне ВИЧ-инфицирования за период с 2009-2011 годы. В качестве контрольной группы были обследованы также 50 практически здоровых детей аналогичного возраста и пола, чьи показатели иммунного статуса расценивались как норма. Всем детям проведено комплексное обследование, включающее в себя оториноларингологическое, клиничко-лабораторные, бактериологические, иммунологические исследования. Изучение иммунологической реактивности детского организма у 47 больных детей осуществлялись в динамике, из них 22 больных детей с ЛОР-патологией на фоне ВИЧ-инфицирования которые получили традиционное лечение, а 25 больные дети с ЛОР-патологией на фоне ВИЧ-инфицирования, которые получили традиционное лечение и антиретровирусную терапию.

Патология ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей проявилась в форме восьми различных нозологических единиц (Таблица 5).

При изучении ЛОР-патологии у ВИЧ-инфицированных детей выявлено, что гнойный средний отит находится на первом месте по частоте встречаемости, при этом среди детей с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции рецидивы среднего отита встречаются значительно чаще, а острый процесс 29 (25,4%) в 2,2 раза преобладает над хроническим - 13 (11,4%) больных. Кроме того, определена тенденция прямо пропорциональной зависимости увеличения рецидивов и длительности гнойного среднего отита от возраста ребёнка.

Острый и хронический риносинусит, также являлся частым заболеванием у детей с иммунодефицитными состояниями обусловленными ВИЧ-инфекцией.

Так, общая доля риносинуситов, как острых 16 (14%) больных, так и хронических 11 (9,6%) больных составила 23,6% от общего числа заболеваний, уступая при этом тонзиллитам 26,3% .

Клинические наблюдения показали, что применение стандартных традиционных санационных мероприятий ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей незначительно уменьшает клиническую симптоматику воспалительных про-

Таблица 5. Распределение ЛОР-патологии по нозологическим единицам у ВИЧ-инфицированных детей.

№	Нозология	Абс. кол-во (n=114)	%
1.	Острый гнойный средний отит	29	25,4
2.	Хронический гнойный средний отит	13	11,4
3.	Острый риносинусит	16	14
4.	Хронический риносинусит	11	9,6
5.	Острый тонзиллит	9	7,9
6.	Хронический тонзиллит	21	18,4
7.	Кандидоз глотки	7	6,1

8.	Острый ларинготрахеит	8	7
----	-----------------------	---	---

Примечание: у каждого больного имелась только одна из вышеперечисленных нозологий

цессов после 5-7 сеансов, чем объясняется длительность 10-ти дневного курса. Важно отметить, что из 54 пациентов и их родителей данной группы после применения традиционных санационных мероприятий только в 11 (20,3%) случаях отмечали значительное улучшение клинической картины. Во всех остальных 43 (79,7%) случаях сохранялись болевые ощущения и чувство жжения в области рото- и носоглотки, а так же проявления клинической симптоматики среднего отита. Родители отмечали беспокойство детей, раздражительность, плаксивость, отсутствие аппетита и др.

После проведения 5-7 сеансов традиционной санации отмечено незначительное уменьшение гиперемии и отёчности рыхлых слизистых оболочек ЛОР-органов, кроме того отмечалось уменьшение гнойных налётов и выделений из пазух, но, несмотря на положительную динамику, в лакунах миндалин сохранялось большое количество мягких гнойных пробок с кровоточащими во время санации очагами деструкции.

Только после 10 сеансов традиционной санации и орошения ЛОР-органов имело место уменьшение количества гнойных пробок при промывании лакун миндалин, а кровоточивость при повреждениях слизистой сохранялась, в связи, с чем количество санационных мероприятий на курс лечения увеличивалось в среднем до 14-16 раз.

В последние годы в клинической практике для характеристики многих заболеваний часто используют различные индексы, которые помогают в диагностике, оценке тяжести и прогнозировании течения, в том числе и при патологии ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Результаты клинических наблюдений получили подтверждение в исследовании гигиенического индекса при проведении традиционной санации ЛОР-органов у детей (Таблица 6).

Таблица 6. Динамика гигиенического индекса при традиционной санации ЛОР-органов у детей в зависимости от ВИЧ-инфицирования.

Показатели	Группа больных					
	Контрольная (n=50) без ВИЧ-инфекции			Основная (n=54) наличие ВИЧ-инфекции		
	до санации	после санации	p	до санации	после санации	p
Гигиенический индекс (усл.ед.)	3,6±0,4	1,5±0,1	<0,01	4,2±0,6	2,6±0,2	<0,05

Выявлено, что у всех пациентов основной группы до санации гигиенический индекс на 15% превышал соответствующие показатели контрольной группы, применение традиционной санации ЛОР-органов ВИЧ-инфицированных пациентов приводило уменьшению последнего на 40%, что было недостаточным и превышало аналогичные показатели контрольной группы на ту же величину.

При проведении анализа микробиоценоза ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей после проведения традиционной санации выявлено, что общее число микроорганизмов после проведения однократной санации фурациллином уменьшается на 40%, с 2942±136 до 1790±112; а после курса традиционных санаций уменьшается в два раза, до 1389±118 микроорганизмов на единицу площади (Таблица 7).

Таблица 7. Анализ микробиоценоза на поверхности слизистых оболочек ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей при использовании традиционной санации.

Микроорганизмы	Количество микроорганизмов на единицу поверхности ЛОР-органов при ВИЧ		
	Контроль	Однократная традиционная санация	Курс традиционных санаций
Общее число микробов	2942±136	1790±112	1389±118
Стафилококки	786±56	309±42	259±34
Стрептококки	673±49	295±38	245±33
Микрококки	254±38	212±31	162±22
Энтерококки	169±21	105±18	85±17
Гемолитические кокки	95±17	93±16	73±15
Грибы	848±62	687±49	508±49
Не идентифицированные	117±19	89±14	57±13

Важно отметить, что грибковая флора после проведения традиционных санационных мероприятий уменьшается незначительно, на 20% после однократной санации, и на 40% после курса традиционных санаций.

Электроактивированные водные растворы (ЭВР) лишены указанных недостатков. Ранее проведенными исследованиями доказана их высокая эффективность. Эти растворы эффективны и просты для приготовления в кабинете врача во время приёма пациента, кроме того они не вызывают побочного действия.

В данной группе исследования изучено влияние комплекса стандартных традиционных санационных мероприятий ЛОР-органов в сравнительном аспекте применения нейтрального анолита.

Параметры активности раствора нейтрального анолита составляли – рН=3,6 ± 0,2 и окислительно-восстановительный потенциал ОВП = + 860 ± 50 при при-

менении последнего в аппарате «Эсперо - 1», с продолжительностью курса санации ЛОР-органов 6-9 дней.

Эффективность действия ЭВР нейтрального анолита оценивали, как по субъективным ощущениям больных, визуальной клинической оценке ЛОР-статуса и данным морфологических методов исследований ЛОР-органов.

Клинические наблюдения показали, что применение ЭВР нейтрального анолита в комплексном лечении и санации ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей в значительной степени и в более короткие сроки, снижает клиническую симптоматику воспалительных процессов при бактериальной инфекции, по сравнению с таковыми в группе больных принимавших только традиционное лечение с применением стандартных методов санационных мероприятий.

Уже после 2-3 сеансов у пациентов исчезали или, в значительной мере снижались болевые ощущения, прекращались чувство жжения, уменьшалась гиперемия и отёчность слизистых оболочек.

После 5 сеансов отмечено значительное уменьшение рыхлости слизистых оболочек ЛОР-органов, прекращалось выделение гноя, уменьшались явления грануляции на повреждённых бактериальной инфекцией очагах деструкции и из лакун миндалин.

Отмечено, что после 7 – 9 сеансов санации и орошения ЛОР-органов нейтральным анолитом значительно уменьшается количество гнойных пробок при промывании лакун миндалин, кроме того уменьшается кровоточивость при повреждениях слизистой, что по нашему мнению свидетельствует не только об эффективности антибактериальных и противовоспалительных эффектов от санационных мероприятий, но и об усилении регенераторных возможностей слизистой оболочки и её эластичности.

Положительные субъективные ощущения пациентов и данные визуальных клинических наблюдений получили подтверждение и в морфологических исследованиях (Таблица 8).

Таблица 8. Динамика гигиенического индекса при санации ЛОР-органов с использованием нейтрального анолита у ВИЧ-инфицированных детей.

Показатели	Группа больных					
	Традиционная санация (n=54)			Санация нейтральным анолитом (n=30)		
	до санации	после санации	p	до санации	после санации	p
Гигиенический индекс (усл.ед.)	4,2±0,6	2,6±0,2	<0,01	4,2±0,6	1,9±0,1	<0,05

При проведении анализа микробиоценоза ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей после проведения санации нейтральным анолитом выявлено, что общее число микроорганизмов после проведения однократной санации уменьшается на 42%, с 2942 ± 136 до 1716 ± 109 ; а после курса санаций нейтральным анолитом уменьшается в 2,2 раза и составляет 1307 ± 105 микроорганизмов на единицу площади (Табл. 4.).

Состояние грибковой флоры после проведения санации нейтральным анолитом уменьшается незначительно на 12,2% после однократной санации, и ещё на 12,3% после проведения курса санаций, что составляет 25% противогрибковой эффективности нейтрального анолита.

Использование для санации ЛОР-органов нейтрального анолита приводит через 5-6 сеансов к резкому сокращению числа кокковых микроорганизмов на единицу санлируемой поверхности.

Так, суммарное количество кокковой флоры (стафилококки, стрептококки, микрококки, энтерококки, гемолитические кокки) ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей составляет 1977 ± 35 на единицу площади поверхности, а однократная санация нейтральным анолитом приводит к значительному уменьшению в 2,2 раза, что составляет 864 ± 27 бактерий на единицу площади поверхности. Важно отметить хорошую чувствительность кокковых микроорганизмов на раствор нейтрального анолита при санации, в то время как гемолитические кокки имеют слабую чувствительность. Курс санации нейтральным анолитом ЛОР-органов ВИЧ-инфицированных детей приводит к уменьшению на 71,3% кокковой обсеменённости, что составило 569 ± 22 бактерий на единицу поверхности (Таблица 9).

Необходимость поиска новых подходов к санации ЛОР-органов у детей с ВИЧ зачастую обусловлена длительностью лечения с высокой частотой неудовлетворительных результатов при постоянно увеличивающихся экономических затратах. Поэтому нам представляется весьма актуальным поиск новых более эффективных антимикробных препаратов и подходов к их применению с целью санации ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей.

Выявлено, что качество гигиены полости рта находится в прямо пропорциональной зависимости от санации ЛОР-органов у детей с ВИЧ, а наилучший результат достигнут при санации отечественным препаратом ФарГАЛС. Так, после проведения санации ФарГАЛСом гигиенический индекс составил $1,5 \pm 0,2$, что расценивается как верхняя граница хорошего гигиенического индекса. В свою очередь, при традиционной санации гигиенический индекс равнялся $2,6 \pm 0,2$, что является плохим показателем гигиенического индекса; а при санации раствором нейтрального анолита - $1,9 \pm 0,1$, что соответствует верхней границе удовлетворительного гигиенического индекса. Кроме того, нами отмечено, что у детей после санации ЛОР-органов ФарГАЛСом неприятный запах изо рта был

менее выражен, чем при санации раствором нейтрального анолита и традиционными антисептическими лекарственными средствами.

Таблица 9. Анализ микробиоценоза на поверхности слизистых оболочек ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей при использовании нейтрального анолита для санации.

Микроорганизмы	Количество микроорганизмов на единицу поверхности ЛОР-органов при ВИЧ		
	Контроль	Однократная санация нейтральным анолитом	Курс санаций нейтральным анолитом
Общее число микробов	2942±136	1716±109	1307±105
Стафилококки	786±56	278±39	169±34
Стрептококки	673±49	234±35	135±35

Микрококки	254±38	182±29	127±24
Энтерококки	169±21	87±16	65±18
Гемолитические кокки	95±17	83±13	73±13
Грибы	848±62	745±51	639±55
Не идентифицирова- нные	117±19	107±17	99±16

В рамках поставленной цели и задач исследования нами проведена оценка отечественного препарата ФарГАЛС при санации ЛОР-органов в аспекте изменения гигиенического индекса полости рта и глотки у детей с ВИЧ (Таблица 10).

Таблица 10. Динамика гигиенического индекса при санации ЛОР-органов раствором ФарГАЛС у ВИЧ-инфицированных детей.

Показатели	Группа больных					
	Традиционная санация (n=54)			Санация раствором ФарГАЛС(n=30)		
	до санации	после санации	p	до санации	после санации	p
Гигиенический индекс (усл.ед.)	4,2±0,6	2,6±0,2	<0,01	4,2±0,6	1,5±0,2	<0,05

При сравнительном анализе микробиоценоза слизистых оболочек ЛОР-органов детей с ВИЧ выявлено, что препарату ФарГАЛС по антибактериальной и особенно фунгицидной активности уступают как традиционные антисептические растворы, так и раствор нейтрального анолита (Таблица 11).

Отметим, что при сравнении антибактериальной активности в отношении наиболее распространённой кокковой флоры ФарГАЛС и нейтральный анолит проявили эффективность практически в равной степени, тогда как, в отношении фунгицидной активности раствор нейтрального анолита 639 ± 55 по эффективности в 2,5 раз уступает ФарГАЛСу 24 ± 43 .

Таблица 11. Анализ микробиоценоза на поверхности слизистых оболочек ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей при использовании раствора ФарГАЛС для санации.

Микроорганизмы	Количество микроорганизмов на единицу поверхности ЛОР-органов при ВИЧ		
	Контроль	Однократная санация ФарГАЛСом	Курс санаций ФарГАЛСом
Общее число микробов	2942±136	1716±109	1307±105
Стафилококки	786±56	231±29	154±25
Стрептококки	673±49	187±25	121±22
Микрококки	254±38	163±19	111±19
Энтерококки	169±21	71±16	57±16
Гемолитические кокки	95±17	63±13	54±11
Грибы	848±62	529±42	248±43
Не идентифицированные	117±19	87±19	65±17

Таким образом, можно сделать следующие **выводы**:

1. При сравнительной клинико-морфологической оценке различных способов санации ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей выявлено, что традиционные антисептические растворы уступают по эффективности нейтральному анолиту и отечественному препарату ФарГАЛС.
2. Положительный эффект от проведения санации ЛОР-органов ВИЧ-инфицированных детей традиционными антисептическими растворами достигается после 14-16 санационных мероприятий, что приводит к уменьшению гигиенического индекса на 40% при минимальном влиянии данного способа санации на неспецифические защитные функции слизистой оболочки ЛОР-органов и выраженных процессах тканевой дегенерации и деструкции.
3. Проведенные морфологические исследования показали наличие значительного числа микроорганизмов при проведении традиционной санации ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей. Скопление детрита и других наложений создаёт благоприятную среду для размножения этих микроорганизмов, а микротравматизация ЛОР-органов при их санации способствует распространению оппортунистической микрофлоры на фоне ВИЧ-инфекции.
4. Воспалительные реакции в тканях ЛОР-органов ВИЧ-инфицированных детей к концу проведения курса санационных мероприятий нейтральным анолитом являются гиперергическими, уменьшаются но не исчезают явления отёка, следствием чего являются кровоизлияния в просвете опустошённых лакунарных ходов между криптами, что поддерживает воспалительную реакцию и способствует развитию инфекционных рецидивов.

5. Применение раствора ФарГАЛС в комплексном лечении и санации ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей в значительной степени и в более короткие сроки, снижает клиническую симптоматику воспалительных процессов при бактериальной и грибковой инфекции, улучшает гигиенический индекс на 43%, снижает вплоть до полной редукции воспалительные явления, способствует усилению неспецифических защитных функций слизистых оболочек ЛОР-органов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акбаров А. С., Хакимов М.М., Ваисов А.Ш. и др. Изучение критериев ранней диагностики ВИЧ-инфекции у потребителей инъекционных наркотиков //Материалы научно-практической конференции с международным участием «Успехи и проблемы в изучении инфекционных болезней». -Андижан.- 2003.- С.125-126.
2. Бартлетт Дж. Г. Карманный справочник по лечению ВИЧ-инфекции и СПИДа у взрослых-Москва.-2006.- 45 с.
3. Бартлетт Джон, Галлант Джоэл. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции // М.: ООО «Поматур».-2007.-557с.
4. Бартлетт Дж., Галлант Дж. Антиретровирусная терапия.-Москва.-2008.-45с.
5. Бедрина Е. А. Алгоритм диспансерной работы в условиях школы при патологии ЛОР-органов //Бюллетень СГМУ. – Архангельск.-2003. –№ 2. – С. 5–7.
6. Бедрина Е. А. Медико-социальная характеристика оториноларингологической патологии у школьников //Бюллетень СГМУ. – Архангельск.-2004. – № 1. – С. 19-22.
7. Бедрина Е. А., Калинин М. А. Влияние медико-социальных и биологических факторов на формирование оториноларингологической патологии у школьников г. Архангельска //Вопросы профилактической медицины в регионах Крайнего Севера: тезисы Третьей Республиканской научно-практической конференции (9–10 сентября 2004 г.). – Надым.- 2004. – С. 27–29.
8. Бедрина Е. А. Эпидемиология ЛОР-заболеваний у школьников города Архангельска и их профилактика //Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири: материалы итоговой науч.-практ. конф. ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН за 2004 год с международным участием. – Красноярск.-2005. – С. 115–117.

9. Бедрина Е. А., Калинин М. А., Дегтева Г. Н. Региональные особенности распространенности патологии ЛОР-органов и пути совершенствования профилактической работы у детей школьного возраста города Архангельска //Экология человека. – 2006. – Приложение 3. – С. 67–69.
10. Бедрина Е. А. Взаимное факторное влияние хронической соматической патологии на хроническую ЛОР-заболеваемость у школьников //Актуальные проблемы и перспективы развития медико-профилактического дела в Российской Федерации: материалы Всероссийской научно-практической конференции (12-13 апреля 2006 года). – Казань.- 2006. – С. 330–332.
11. Бедрина Е. А., Калинин М. А., Дегтева Г. Н. Эффективность профилактических мероприятий при острой и обострении хронической ЛОР-патологии, их клиничко-экономические аспекты //Экология человека. – 2006. –Приложение 4/1. – С. 31–33.
12. Бедрина Е.А., Зарубин С. С., Калинин М. А. Заболевания верхних дыхательных путей и уха у детей на Севере: распространенность и пути профилактики //Медицинский академический журнал. – 2007. – №4. – С. 76–86.
13. Бедрина Е. А., Калинин М. А. Применение ингаляционной терапии в условиях медицинского кабинета школы: методические рекомендации для врачей //Архангельск: Издательский центр СГМУ.- 2007. – 20 с.
14. Бедрина Е. А. Условия и образ жизни детей с хронической ЛОР-патологией и часто болеющих школьников //Российская оториноларингология. – 2008. – № 1. – С. 59–65.
15. Бекзентеев Р.Р. Перспективы разработки вакцин против ВИЧ-инфекции. Вакцинация и ВИЧ-инфекция № 2 (14) Март-апрель 2001.
16. Белозеров Е.С., Козырев О.А., Змушко Е.И. Особенности ВИЧ-инфекции у детей //www.rusmedserv.com.-2010

17. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. – М.: Ремедиум, 2006. – 807 с.
18. Белов Б. С. А-стрептококковый тонзиллит: клиническое значение, вопросы антибактериальной терапии //Лечащий Врач.-2002. № 1-2. С. 24-28.
19. Беляева ВВ., Покровский ВВ., Кравченко АВ. Консультирование при ВИЧ-инфекции. Пособие для врачей различных специальностей. М., 2003; 77 с.
20. Беляков В.Д., Семенов Г.А., Шрага М.К. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. М.: Медицина.- 2001.- 32с.
21. Белякова Н. А. , Рахмановой А. Г. , Яковлева А. А. Эпидемия ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге //Альманах «Инфекционные болезни - 2009 г.» -СПб.: Изд-во ВВМ, 2009. - С. 27-34.
22. Бессараб Т. П. Аспекты ВИЧ-инфекции и СПИДа в оториноларингологии //Лечащий врач.-2000.-№1.-С.26-30.
23. Бессараб Т. П., Ющук Н. Д., Анютин Р. Г., Потехаев С. Н., Ющук Н. Д. ВИЧ-инфекция в оториноларингологической практике //Лечащий Врач.- 2005.- 12-07
24. Бикмухаметов Д.А. с соавт. “Антиретровирусная терапия: вопросы приверженности лечению” "Эпидемиол. и инфекц. болезни", 2007, № 2, с. 55 - 60.
25. Бойкова Н.Э., Элькун Г.Б. Использование препарата «Панклав» 625 мг (амоксциллин/клавуланат) в терапии острых и хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов // medi.ru.-2010
26. Бурда И. Серратиопептидаза: инновационные подходы в лечении заболеваний ЛОР-органов //www.medicusamicus.com-2010
27. Бурханов Р. А., Маманов М. М. Фенотипические факторы риска ВИЧ-инфицирования и развития Синдрома Приобретенного Иммунодефицита// Новости

дерматологии и венерологии.- (Центральноазиатский научно-практический журнал).- 1999.- №3.- С.39-41.

28. Вавилова В.П., Перевощикова Н.К. Образовательная программа для педиатров и врачей общей практики «Реабилитация часто болеющих детей».: М.-2004.-43с.

29. Варпаховская И. М. Синдром Приобретенного Иммунодефицита: иммуномодуляторы, вакцины, новые методы лечения// Ремедиум.- Москва.- 1999.- №1.- С.64-68.

30. Вельтншев, О.Е., Ветров В.П. Объективные показатели нормального развития и состояния здоровья ребенка (нормативы детского возраста) //Российский вестник перинатологии и педиатрии : приложение. М., 2000. - 96 с.

31. Вербицкий С. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей //Мат-лы Междунар. конф. «Антибактериальная терапия в педиатрической практике». - М., 1999. — С. 424.

32. Вовк А. Д. Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции и Синдрома Приобретенного Иммунодефицита на Украине// Журнал Микробиологии Эпидемиологии Иммунобиологии.- Москва,- 1999.- №1.- С.29-31.

33. Волкова К. И. Синдром Приобретенного Иммунодефицита и туберкулез в свете возросшей наркомании (обзор)// Клиническая медицина. Москва.- 1999.- №2.- С.7-12.

34. Волосовец А.П., Кривопустов С.П., Юлиш Е.И. Современные взгляды на проблему антибиотикорезистентности и ее преодоление в клинической педиатрии //Здоровье ребенка. - 2007. - № 6(9). - С. 62-71.

35. Воронин Е. Е. ВИЧ-инфекция у детей. Клинико-организационные аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001.

36. Галегов Г. А. Прогресс химиотерапии ВИЧ-инфекции и СПИДа// Антибиотики и химиотерапия.- Москва.- 1999.- №1.- С.36-38.
37. Голиусов А.Т. Проблемы и перспективы реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения по разделу «Профилактика ВИЧ инфекции, гепатитов В и С, выявление и лечение больных ВИЧ» в 2009 году //Альманах «Инфекционные болезни - 2009 г.» - СПб.:Изд-во ВВМ, 2009. - С. 7-11.
38. Гуревич К.Г., Белоусов Ю.Б. Комплекс больных, получающих гиполипидемическую терапию. – Кач. клин. практи., 2004. № 1. С. 67-72.
39. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. //Лечащий врач.- 2003.-№8.- С. 48-54
40. Евсеева М. Г., Петрова А. Г., Киклевич В. Т. Физическое развитие перинатально ВИЧ-инфицированных детей – важный дополнительный критерий эффективности лечения //Актуальные вопросы инфекционной патологии : сб. МА-тер. регион. конф. - Иркутск.- 2007. - С. 101-104.
41. Заплатников А.Л. Внебольничные пневмонии у детей раннего возраста: принципы антимикробной терапии //Лечащий врач. — 2007. — № 8. — С. 24-31.
42. Затолока, П. А., Доценко М. Л. Популяционный скрининг заболеваний ЛОР-органов. Часть 1. Разработка опросника для выявления патологии ЛОР-органов //Мед. панорама.-2008.-№ 13.- С. 3–5.
43. Затолока, П. А. Скрининговый метод выявления хронической патологии ЛОР-органов // Росс. оториноларингология.-2010.- № 1.-С. 26–30.
44. Зайхнер С., Дж. Рид. Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям. [//library@eurasiahealth.org-2006](mailto:library@eurasiahealth.org)

45. Канестри В.Г. Бекмухамедов Д.А. Побочные эффекты антиретровирусной терапии. Эффективный менеджмент. - Москва.-2009.- 60 с
46. Киклевич В. Т. Особенности иммунологических показателей у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией //Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: матер.IV конгр. педиатров-инфекционистов России. – М., 2005. – С. 86.
47. Клиническое руководство Колумбийского университета. М., 2004.
48. Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М. Острые респираторные заболевания у детей. //Пособие для врачей. М., 2009.-178с.
49. Козлов Р.С. Пневмококковая инфекция: современные подходы к профилактике и терапии. //XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей «диагностика и лечение в терапевтической клинике. Актуальные вопросы антимикробной химиотерапии»-2009.-С. 219–234.
50. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Антибактериальная терапия респираторных заболеваний в амбулаторной практике врача-педиатра // medi.ru.-2010
51. Косяков С.Я., Лопатин А.С. Современные принципы лечения острого среднего, затянувшегося и рецидивирующего острого среднего отита. //РМЖ.-2002.- №20.С.903–909.
52. Краевский А. А. Успехи и проблемы в лечении ВИЧ-инфекций: взгляд биохимика //Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.- 1999.- N 1. - С. 82-84.
53. Кравченко А. В., Груздев Б. М., Шахгильдян В. И. Саркома Капоши у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-лабораторные проявления, терапевтические подходы // Гематология и трансфузиология.- 2000.-45.-N 1.-С. 25-28.

54. Кречикова О.И. Состояние антибиотикорезистентности *Streptococcus pneumoniae* в России // Русс. мед. журнал. Пульмонология. VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство».-2001.- С. 810.
55. Крюков А.И., Жуховицкий В.Г. Гнойно-воспалительные заболевания уха, горла, носа и верхних дыхательных путей: актуальность проблемы и пути решения. //Вестн. оторинолар.- 2004.-№1.-С.3–13.
56. Крюков А. И., Туровский А. Б. Клиника, диагностика и лечение острого воспаления среднего и наружного уха //www.MedLinks.Ru.-2010
57. Крюков А. И. Диспансеризация в оториноларингологии //Вестник оториноларингологии.- 2005.- № 5.- С. 4–6.
58. Кубанова А. А., Аковбян В. А., Тоскин И. А. Современные представления об эпидемиологическом процессе инфекций, передаваемых половым путем и ВИЧ-инфекции //Вестник дерматологии и венерологии.- 2000.- №6.- С.1-4.
59. Кубылинская И.А. Применение Бронхо-Ваксома в профилактике и лечении острых и хронических заболеваний ЛОР-органов у детей // medi.ru.-2009
60. Кулаков В. И., Баранов И. И. ВИЧ: профилактика передачи от матери ребенку. М., 2003.
61. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Новые подходы в терапии рецидивирующих респираторных инфекций у детей // www. journal.issep.rssi.ru-2010
62. Лопатин А.С. Острые воспалительные заболевания околоносовых пазух. //Справочник поликлинического врача – 2002.-№1.-С. 29–32.
63. Лопатин А.С. Принципы лечения острых и хронических синуситов. Фармакотерапия болезней уха, горла и носа с позиций доказательной медицины. //Лекционный образовательный курс. Москва, Наука.-2006.-С.15–23.

64. Лысенко А.Я., Турьянов М.Х., Лавдовская М.В., Подольский В.М. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания. М.: ТОО «Рарогъ». 1996. С. 624.
65. Максимов С.Л., Кравченко А.В., Знойко О.О., Ющук Н.Д. Клинические особенности дельта гепатита у ВИЧ-инфицированных //Эпидемиология и инфекционные болезни.- Москва.- 2003.- № 2.- С. 26-30.
66. Максимов С.Л., Кожевникова Г.М., Максимова Р.Ф. Особенности течения и исходы гепатита А у инфицированных HCV и ВИЧ //Эпидемиология и инфекционные болезни.- Москва.- 2003.-№ 6.- С.39-40.
67. Макарова Н.Ю., Кравченко А.В., Юрин О.Г., Покровский В.В. Особенности этиологии грибковых заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией и лекарственная устойчивость выявленных грибковых патогенов к флюконазолу //Эпидемиология и инфекционные болезни.- Москва.- 2003.- №2.- С.33-35.
68. Малиновской В.В. Иммуномодулирующий противовирусный препарат Виферон в лечении детей и взрослых, часто болеющих вирусно-бактериальными инфекциями. //В помощь практическому врачу. Под ред.. М., 2003.-231с.
69. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Бактериальные иммуномодуляторы //РМЖ.- 2001.- Т. 9.- № 16-17.- С. 703-706.
70. Международные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков// Круглый стол.-2000. - № 1. - С. 16-21.
71. Мирзоев Т. Х. ВИЧ-инфекции у детей с парентеральным путем инфицирования //www.rusmedserv.com. – 2010.
72. Морозова С.В. Лечение острых инфекций верхних дыхательных путей //РМЖ.-2005.-т.13.-№26 (250).-С. 1748–1751
73. Москалева Е. В. Содержание IL-4, IL-8, IL-1 β и IFN- γ в сыворотке крови детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией //Дни иммунологии в Сибири : матер.

всерос. науч.-практ. конф., посвящ., 15-летнему юбилею Краснояр. Краевого Центра по профилактике и борьбе со СПИДи инфекционными заболеваниями. – Красноярск, 2005. – С. 67–68.

74. Москалева Е. В. Динамика показателей иммунного статуса на фоне коррекции антиретровирусной терапии у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией //Дни иммунологии вСибири : матер. всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 30-летнему юбилею ГУНИИ мед. проблем Севера СО РАМН и 25-летнему юбилею ГУ НИИ клинич.иммунологии СО РАМН. – Красноярск, 2006. - С. 140-141.

75. Москалева Е. В. Изменение показателей интерлейкинового статуса у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией на фоне иммунокоррекции //Вопр. соврем. педиатрии. – 2006. – № 1. – С. 392–393.

76. Москалева Е. В., Петрова А. Г., Смирнова С. В. Основные показатели иммунитета при ВИЧ-инфекции у детей, перинатально инфицированных, в стадии вторичных заболеваний //Рос. аллергологический журн.– 2007. – № 3 (прил. 1). – С. 323.

77. Мылкина Е. А. О профилактике и борьбе со СПИДом в России //Фармация.- 2000.- №3.- С.59-61.

78. Наркевич М.Л. Эпидемия ВИЧ-инфекции и основные направления борьбы с ее распространением //Медицинская сестра.-1999. - № 1. - С. 16-19.

79. Никонова И. Детские особенности ЛОР-заболеваний //Новосибирская медицинская газета. - 2007.- № 11- С.100.

80. Онищенко, Г.Г. Взаимодействие государственных и общественных структур в целях повышения роли гражданского общества в решении проблемы ВИЧ-инфекции //Материалы конференции, -2003.- № 2.-С-4-9.

81. Петрова А. Г., Березовская Е. К., Киклевич В. Т. Клиника ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями //Актуальные вопросы инфек-

ционной патологии у детей : матер. II конгр. педиатров-инфекционистов России. - М., 2003. - С. 149

82. Петрова А. Г. Березовская В. Т. Анализ вертикального пути передачи ВИЧ от матери ребенку в Иркутской области за 1999–2001 гг. // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции : матер. 3 междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 15-летию образования Иркут. областного центра СПИД. - Иркутск, 2004. – С. 118–121.

83. Петрова А. Г., Варнакова Р. Д., Москалева Е. В. ВИЧ-инфекция у детей при перинатальном инфицировании // Узловые вопросы борьбы с инфекцией : рос. науч.-практ. конф. - СПб., 2004. – С. 34.

84. Петрова А. Г. Варнакова, Е. В. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции у детей при перинатальном инфицировании // Цитокины, воспаление, иммунитет : Объединенный иммунологический форум, III Съезд иммунологов России, VI Нац. конгр. РААКИ, III всерос. конф. : тез. докл. – Екатеринбург, 2004. – С. 193.

85. Петрова А. Г., Евсеева М. Г., Варнакова Р. Д. Некоторые показатели физического развития ВИЧ-инфицированных детей // Человек и здоровье : матер. Всерос. конгр. – Иркутск.-2004. – С. 194–195.

86. Петрова А. Г. Киклевич В. Т., Варнакова Р. Д. Применение индукторов интерферона у ВИЧ-инфицированных детей // Узловые вопросы борьбы с инфекцией: рос. науч.-практ. конф. – СПб., 2004. – С. 52.

87. Петрова А. Г., Березовская Е. К., Сячина Е. А. Профилактика вертикального пути передачи ВИЧ от матери ребенку в Иркутской области // Человек и здоровье : матер. всерос. конгр. – Иркутск.-2004. – С. 156–157.

88. Петрова А. Г. Течение ВИЧ-инфекции у детей при перинатальном инфицировании // Метаболические механизмы иммунореактивности: матер. всерос.

науч.-практ. конф. с междунар. участием (Дни иммунологии в Красноярском крае). – Красноярск, 2004. –С. 50–51.

89. Петрова А. Г., Киклевич В. Т., Варнакова Р. Д. Физическое развитие детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией //Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей : матер. III конгр. педиатров-инфекционистов России. – М., 2004. – С. 186.

90. Петрова А.Г. Клинико-иммунологические аспекты перинатальной ВИЧ-инфекции у детей – оптимизация диагностики, лечения и реабилитации.: Авто-реферат дисс. на соис. уч.степ. д.м.н. - Красноярск – 2008.-23с.

91. Покровский В. И. Об основных результатах исследований по проблеме СПИДа за 1998 год// Вопросы вирусологии.- 1999.- № 5.- С.196-199.

92. Покровский, В.К., Покровский В.В. СПИД : Синдром приобретенного иммунодефицита.: М. Медицина, 1999. -43 с.

93. Покровского В. В. ВИЧ-инфекция : Клиника, диагностика и лечение // М.:Г. Гэотар-Медицина.-2000.-496с.

94. Покровский В.В. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции : практическое руководство для студентов, врачей-интернов, клинических ординаторов и врачей всех специальностей и др.//М. ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ.-2001.- 96с.

95. Покровский В. В. и др. Профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку во время беременности, родов и в период новорожденности: инструкция для медицинских работников центров по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, службы детства и родовспоможения. Ижевск, 2003.

96. Покровский В. В., Ермак Т. Н. , Беляева В. В. , Юрин О. Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение //М.: ГЭОТАР.МЕД, 2003. — 488 с.

97. Покровский В. В., Юрин О. Г., Беляева В. В. и др. Рекомендации по профилактике вертикальной передачи ВИЧ от матери к ребенку: учеб. пособие. М., 2003.
98. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция наступает //Терапевтический архив. - 2004. - № 4. - С. 9-14.
99. Покровский В.В. Эпидемия ВИЧ-инфекции в России куда идет? //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2004. -№4,-С. 4-6
100. Попова И. А., Бурова Н. В., Трофимова Т. Н. Сочетание у больной с ВИЧ-инфекцией энцефалита и распространенного васкулита //Клиническая медицина.-2000.- № 5.-С.53-56.
101. Потекаев Н. С., Покровский В. В. сифилитический энцефалит и сифилитический гепатит у больного ВИЧ-инфекцией// Вестник дерматологии и венерологии.- Москва.- 1999.- №2.- С.69-72.
102. Рахманова А.Г., Гяургиева О.Х. Клиническое течение криптококкоза при ВИЧ-инфекции //Клиническая медицина.- 1999.- №1.- С. 39-41.
103. Рахманова А. Г. ВИЧ-инфекция: клиника и лечение. - СПб.: ССЗ, 2000. - 367 с.
104. Рахманова А.Г., Сизова Н.В., Романова Е.И. Токсоплазмозный менингоэнцефалит при ВИЧ-инфекции на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии //Эпидемиология и инфекционные болезни.- Москва.- 2002.- №4.- С.49-50.
105. Рахманова А.Г, Воронин Е.Е, Фомин Ю.А. ВИЧ-инфекция у детей //СПб. : Питер,- 2003. - 448 с.
106. Рахманова А.Г. Циклоферон. Применение а комплексной терапии ВИЧ-инфекции и вторичных заболеваний у детей //Методическое пособие, СПб.,- 2003, - 72 с.

107. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. ВИЧ-инфекция. – СПб, 2004 - 696 с.
108. Рахманова А. Г., Виноградова В. В., Воронин Е. Е. и др. Химиопрофилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку: метод. пособие для медицинской и социально-психологической службы. СПб., 2005. С. 8–9.
109. Рузыбакиев Р. М., Юлдашева Н. Ю., Хиилис Ю. И. Распространенность маркеров вирусных гепатитов В и С и ВИЧ/СПИД в общей популяции и у больных с острыми и хроническими заболеваниями печени в Узбекистане //Акт. проб. гиг., токс., эпид. и инф. заболеваний Республики Узбекистан (Материалы VII съезда).- Ташкент.- 2000.- С.190-193.
110. Рытик П. Г. Этиотропная комбинированная химиотерапия ВИЧ-инфекции //Клиническая медицина.- Москва.- 2000.- №5.- С.13-16.
111. Рюмина И. И. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку: лекция. М., 2004.
112. Сенцова Т.Б. Современные иммуномодуляторы в практике педиатра. //Рос. аллергол. журн. Часто болеющие дети. Сб. статей. М.: Materia Medica.- 2006.-С. 41–43.
113. Сельцовский А. П., Поляков С. В., Мазус А. И. и др. ВИЧ/СПИД в России: тенденции, проблемы, меры противодействия – Правительство Москвы. Департамент здравоохранения города Москвы. Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом. Российский институт стратегических исследований. Москва 2004 г.
114. Серегин А. Местная иммунизация в лечении и профилактике респираторных инфекций. //Русский Медицинский Журнал, 2000г.8, № 1.- С.32-34

115. Смирнов Г. Г., Булискерия Т. Н., Хачатрян Н. Н. Хирургическая помощь ВИЧ-инфицированным и больным СПИДом. //Хирургия.- 2000. - № 7. - С. 46-50.
116. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии. //Consilium Medicum.-2002.-т.3.- №8.-С.352–357.
117. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная терапия. //Руководство для врачей. CD. – 2002.
118. Суздаленков А.В. Состояние здоровья и современные возможности профилактики острых респираторных заболеваний у детей в организованных коллективах.: Автореф. дис. на соис уч.степ. к.м.н. М., 2002.-22с.
119. Сулоева С. В. Клинико-иммунологическая эффективность топического иммуномодулятора бактериального происхождения у детей и подростков с ВИЧ-инфекцией и детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин.:Автореф на соис уч. степ. к.м.н. - Нижний Новгород-2005.-20с.
120. Тарасова О. В., Макарова В. И., Симонова Н. Н. и др. Медицинские технологии профилактической и оздоровительной работы в общеобразовательной школе на Севере //Архангельск: Издательский центр СГМУ, 2007. – 194 с.
121. Тарасов А.А. Особенности клинической картины и обоснование выбора антибиотиков при остром бактериальном синусите различной этиологии.: Автореф. дис. к.м.н- Смоленск. - 2003. - 15 с.
- Таточенко В.К., Каганов Б.С. Реконвалесценты, часто болеющие и лица с бронхолегочной патологией. //В кн.: «Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья». М., 2000. - С. 222–38.

122. Таточенко В.К., Серeda E.B., Федоров A.M., Катосова Л.К. Антибактериальная терапия пневмонии у детей. //Методические рекомендации для клиницистов: Пособие для врачей. - М., 2000. - 23 с.
123. Тимченко В. Н., Архипова Ю. А., Булина О. В. И др. ВИЧ-инфекция у детей и подростков Санкт-Петербурга //Детские инфекции 2010.- № 1. - С. 20-22.
124. Трисветова Е.Л. Более раннее начало высокоинтенсивной противоретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции 2004- 09-22
125. Фаучи Э., Лейн К. ВИЧ-инфекция и СПИД. М., 2004. Гл. 38.
126. Фейгина В. М. Профилактика и лечение тонзиллитов у детей //www.medicusamicus.com-2010
127. Хакимов М.М., Акбаров А.С., Байбусинов Э.У. Механизм заражения инъекционных наркоманов ВИЧ-инфекцией и особенности клинического течения. //В кн. Акт. вопр. инф. заб-й. Вторичные иммунодефициты и их коррекция. – Ташкент.- 2001. - С.275-276..
128. Харит С.М. и др. Проблемы иммунизации детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. // medi.ru-2010
129. Харламова, Ф.С., Андрюшико Ф.В. Оптимизация терапии сумамедом осложненных острых респираторных инфекций у детей / Ф.С. Харламов //Детские инфекции, 2003. - № 4. - С. 44-48.
130. Чучалина А.Г., Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) //Выпуск VII, Москва.-2006.-С.659–667
131. Шамшева О.В., Учайкин В.Ф. Лечение и профилактика рецидивирующих респираторных инфекций у детей. //Детские инфекции.-2008.-№ 3.-С.50–52.

132. Шахгильдян В. И., Кравченко А. В., Марченко Н. Р. Лечение манифестной цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.// Эпидемиология и инфекц. Болезни.- 1999.- N 3.- С. 45-50.
133. Швартлендер Б., Черни С.- Доклад о развитии глобальной эпидемии ВИЧ/СПИДа // ЮНЭЙДС.- 2000.
134. Шугаева С. Н., Петрова А.Г., Киклевич В. Т. Опыт диагностики, лечения и профилактики туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией //Дальневост. мед. журн. - 2008. - № 1. - С. 117–118.
135. Юлиш Е.И., Самойленко И.Г. Этиология внебольничных бактериальных инфекций органов дыхания у детей //Врачебная практика. - 2003. - № 1. - С. 9-12.
136. Юлиш Е.И. Этиология внебольничных пневмоний у детей и чувствительность возбудителей к антибиотикам //Здоров'я України. - 2006. - № 22. - С. 9.
137. Юлиш Е.И., Подоляка В.Л., Бухтияров Э.В., Коринева Л.С. Изменение этиологической структуры возбудителей внебольничных пневмоний и их чувствительности к антибиотикам у детей в течение пяти лет (2001-2006 гг.) //Здоровье ребенка. - 2006. - № 2. - С. 11-15.
138. Юлиш Е.И. Сорока Ю.А., Левченко С.А. Подходы к оптимизации антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей //Здоровье ребенка. - 2007. - № 4(7). - С. 29-32.
139. Юлиш Е.И., Сорока Ю.А., Фоменко Т. А. Подходы к рациональной антибактериальной терапии осложненных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей //Здоровье ребенка. - 2007. - № 5(8). - С. 38-45.
140. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии. Consilium Medicum. Педиатрия . 2006; 1: 9–15.

141. Ястребова Е. Б. Характеристика летальных исходов у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами//СПИД. СЕКС. ЗДОРОВЬЕ. 2005. № 2.
142. Abbas, A-K. Functional diversity of helper T lymphocytes i A.K. Abbas, K.M. Murphy, A. Sher //Nature, 1996. - Vol. 383. - P, 787-793.
143. Alcaid F., Carratal J., Liyares J. et al. In vitro activity of eight macrolide antibiotics and RP-59500 against viridans streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patient // The 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 1996. — Abstr. E51.
144. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical Practice Guideline: Management of Sinusitis. Pediatrics 108 (2001), 798–808.
145. Antimicrobial Treatment Guidelines for Acute Bacterial Rhinosinusitis / Sinus and Allergy Partnership. Otolaryngol. Head Neck Surg 2000; 123, N1, Part 2: S1–S32.
146. Ampofo W, Nii-Trebi N, Ansah J, et al. Prevalence of blood- borne infectious diseases in blood donors in Ghana. / Clin Microbiol 2002; 40: 3523-5.
147. Back DJ, Jones K, Hennessy M, et al. Potential clinical relevance of drug transporters in antiretroviral pharmacology. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Illinois. Abstract S3. 10 Cohen A (letter). Lancet 1995; 346:123.
148. Bakshi, S. S., Britto, P., Capparelli, E. et al. Evaluation of pharmacokinetics, safety, tolerance, and activity of combination of zalcitabine and zidovudine in stable, zidovudine-treated pediatric patients with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group Protocol 190 Team. J. Infect. Dis. 175: 5 (1997), 1039–50.

149. Barditch-Crovo, P., Deeks, S. G., Collier, A. et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 45: 10 (2001), 2733–9.
150. Benhammou, A. Ear, nose and throat pathology in human immunodeficiency virus infection // *East Mediterr Health J.* 2002. Vol. 8, № 6. P. 826–831.
151. Bergquist C. Intranasal vaccination of humans with recombinant cholera toxin B subunit induces systemic and local antibody responses in the upper respiratory tract and the vagina // *Infec, and Immun* 1997. - Vol. 65, №7.-P. 2676-2684.
152. Boulieu R., Bastein O., Gaillard S., Flamens C. – *Ther. Drug Monit.*, 1997. V. 19.P. 701-704.
153. Bluestone, C. D. & Klein, J. *Otitis Media in Infants and Children*, 2nd edn. Philadelphia: W. B. Saunders Co. (1995).
154. Brewer DD, Brody S, Drucker E, et al. Mounting anomalies in the epidemiology of HIV in Africa: cry the beloved paradigm. *Int J STD AIDS* 2003; 14 : 144-7.
155. Brodt H. R., Helm E., Kamps B. Принципы терапии ВИЧ-инфекции.- Фармакология и терапия.- 1999.- 8. - N 2.- С. 67-70.
156. Burchett, S., Carey, V., Yong, F. et al. Virologic activity of didanosine (ddI), zidovudine (ZDV), and nevirapine (NVP) combinations in pediatric subjects with advanced HIV disease (ACTG 245). [Abstract 245]. In 5th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL (1998).
157. Candotti D, Sarkodie F, Allain JP. Residual risk of transfusion in Ghana. *Br J Haematol* 2001;113:37-9
158. Castagna A, Biswas P., Beretta A, Lazzarin A. The appealing story of HIV inhibitors. – *Drugs*, 2005; 66 (7): 879-904.

159. Carpenter Ch.C.J., Fischl M.A., Hammer S.M. et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996//JAMA.- 1996.- V. 276.- P. 146-154.
160. Centers for Disease Control and Prevention. // HIV/AIDS Surveillance Report 13 : 2 (2001), Atlanta.
161. Carr et al. Antiretroviral therapy // www.eurasiahealth.org. – 1998.
162. Chen, A. Y., Ohlms, L. A., Stewart, M. G. & Kline, M. W. Otolaryngologic disease progression in children with human immunodeficiency virus infection. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 122 (1996), 1360-3.
163. Chiara Bovolenta, Laura Camorali, Alessandro L.Lorini. In Vivo Administration of Recombinant IL-2 to Individuals Infected by HIV Down-Modulates the Binding Expression Factors Ying-Yang1 and Leader Binding Protein-1/Late Simian Virus 40 Factor.- J. of Immun. V.163.-12.Dec.-15.- 1999.- P.6884-6900.
164. Daar E.S., LynnH., Donfield S. Relation Between HIV-1 and Hepatitis C Viral Load in Patients With Hemophilia//J. Acquir Immune Defic Syndrome.- 2001.- Vol. 26. - N.5.- P.466-472.
165. David L. Paterson, MB, BS, FRACP; Susan Swindells, MD; Jeffrey Mohr, MSW; Michelle Brester, RN; Emanuel N. Vergis, MD; Cheryl Squier, RN; Marilyn M. Wagener, MPH; and Nina Singh, MD Adherence to Protease Inhibitor Therapy and Outcomes in Patients with HIV Infection.-2007.-43c.
166. Dagnelie C. F. Sore Throat in General Practice. A Diagnostic and Therapeutic Study. Thesis. Rotterdam, 1994.
167. Daly KA, Brown JE, Lindgren BR et al. Epidemiology of otitis media onset by six months of age. Pediatrics 1999; 103: 1158-66.
168. De Clercq E. HIV-chemiotherapy and prophylaxys: new drugs, leads and approaches. – Int. J. Biochem. Cell Biol 2004; 36 (9): 1800-22.UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. 2004.

169. De Jong, M. D., Vella, S., Carr, A. et al. High-dose nevirapine in previously untreated human immunodeficiency virus type 1-infected persons does not result in sustained suppression of viral replication. *J. Infect. Dis.* 175: 4 (1997), 966–70.
170. De Maat M.M., Ekhart G.C., Huitema A.D. et al. drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. – *Clin. Pharmacokinet.*, 2003. V. 42.N. 3. P. 223-282.
173. Reeves J.D., Piefer A.J. Emerging drug targets for antiretroviral therapy – *Drugs*, 2005; 65 (13): 1747-66.
174. Deeks SG et al. Trends in multidrug treatment failure and subsequent mortality among antiretroviral therapy-experienced patients with HIV infection in North America. *Clin Infect Dis* 49: 1582–1590, 2009. Medline абстракт.
175. Delfraissy, J., Montaner, J., Eron, J. J. et al. Summary of pooled efficacy and safety analyses of enfuvirtide (ENF) treatment for 24 weeks in TORO 1 and TORO 2 phase III trials in highly antiretroviral (ARV) treatment-experienced patients. In 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA; February 10-14, 2003. [Abstract 568].
176. Dowell, S. F., Butler, J. C., Giebink, G. S. et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance - a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18 (1999), 1–9.
177. Duncan Smith-Rohrberg Maru et al. Directly Administered Antiretroviral Therapy for HIV-Infected Drug Users Does Not Have an Impact on Antiretroviral Resistance. // *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:555–563. Medline абстракт.
178. Dunne A.L., Mitchell F.M., Coberly S.K. Comparison of genotypic and Phenotypic Methods for Determining Susceptibility of HIV-1 to Antiretroviral Drugs// *AIDS*. - Philadelphia-New York.-2001.-Vol.15.- N.12.- P.1471-1475.

179. Englund, J. A., Baker, C. J., Raskino, C. et al. Zidovudine, didanosine, or both as the initial treatment for symptomatic HIV-infected children. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Study 152 Team. *NewEngl. J. Med.* 336: 24 (1997), 1704-12.
180. Ernst E. Complementary AIDS therapies: the good, the bad, and the ugly. – *Int. J. AIDS*, 1997. V. 8. N. 5. P. 281-5.
181. Friedman E. HIV transmission in health care settings: a white paper by Physicians for Human Rights. Washington DC: Physicians for Human Rights, 2003
182. Frisch M., Biggar R.J., Engels E.A. Association of Cancer With AIDS-Related Immunosuppression in Adults//*JAMA*.- 2001.- Vol.285.- N.13.-P.1736-1745.
183. Gallicano K., Foster B., Choudhi S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. – *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2003. V. 55. N. 2. P. 199-202.
184. Ghebrekidan H, Cox S, Wahren B, Grandien M. Prevalence of infection with HIV, hepatitis B and C viruses, in four high risk groups in Eritrea. *Clin Diagn Virol* 1998;9 29-35
185. Gibb, D., Giaquinto, C., Walker, A. et al. Three year follow-up of the PENTA 5 trial. (Abstract 874). In 10th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA (2003).
186. Gisolf E.H., van Heeswijk R.P., Hoetelmans R.W. Decreased exposure to saquinavir in HIV-infected patients after long-term antiretroviral therapy including ritonavir and saquinavir. – *AIDS*, 2000. V. 14. P. 801-5.
187. Gisselquist D, Rothenberg R, Potterat JJ, Drucker E. HIV infections in sub-Saharan Africa not explained by sexual or vertical transmission. *Int J STD AIDS* 2002; 12: 657-66
188. Gisselquist D, Potterat JJ, Brody S, Vachon F. Let it be sexual: how health care transmission of AIDS in Africa was ignored. *Int J STD AIDS* 2003;14:148-61

189. Gisselquist D, Potterat JJ. Heterosexual transmission of HIV in Africa: an empiric estimate. *Int J STD AIDS* 2003;14:162-73
190. Gray R.H., Wawer M.J., Brookmeyer R. Probability of HIV-1 Transmission per Coital ACT IN monogamous, Heterosexual, HIV-1-Discordant Couples in Rakai, Uganda//*Lancet*.- 2001.-Vol.317.- N.9263.- P.1149-1153.
191. Greenspan J.S., Greenspan D. Oral Disease in HIV infection// *AIDS*.- Philadelphia-New York.- 2002.- Vol.746.- P.355-365.
192. Guay L. A., Musoke P., Fleming T. et al. Intrapartum and neonatal single dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala. Uganda: HIVNET 012 randomised trial// *Lancet*. 1999; 354 (9181): 795-802.
193. Gulick, R. M., Mellors, J. W., Havlir, D. et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *New Engl. J. Med.* 337: 11 (1997), 734–9.
194. Haynes B.F. Immune Responses to HIV Infection// *AIDS*.- Philadelphia-New York.- 2001.- Vol.746.- P.89-103.
195. Hauri A, Armstrong GL, Hutin YJF. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J STD AIDS* 2004;15:7-16
196. Healy GB. Otitis media and middle ear effusions. In: Ballenger JJ, Snow JB, Ed. *Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery*. 15th edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 1003–1009.
197. Hertogs, K., Mellors, J. W., Schel, P. et al. Patterns of crossresistance among protease inhibitors in 483 HIV-1 isolates. [Abstract 395]. In 5th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL (1998).
198. Hoernle E.H. et al. Human immunodeficiency virus infection in children // *J. Health. Syst. Pharm.* 1995 May 1; 52(9): 961-79.

199. Kademani Деерак, Glick Michael. Изъязвления в полости рта у ВИЧ-инфицированных пациентов: Клиническое проявление, диагностика, лечение и прогрессирование заболевания//Квинтэссенция : Междунар. стоматол. Журн.-1999.- N 1.- С. 49-61.
200. Kallestrup P, Zinyama R, Gomo E, et al. Low prevalence of hepatitis C virus antibodies in HIV-endemic area of Zimbabwe support sexual transmission as the major route of HIV transmission in Africa. *AIDS* 2003; 17 : 1400-2.
201. Klein, J. O. & Bluestone, C. D. Management of otitis media in the era of managed care. *Adv. Pediatr. Infect. Dis.* 12 (1996), 351–86.
202. Kline, M. W., Fletcher, C. V., Federici, M. E. et al. Combination therapy with stavudine and didanosine in children with advanced human Mayaux M. J., Burgard M., Teglas J. P. et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 diseases//The French Pediatric HIV Infection Study Group. *JAMA.* 1996; 257 (8): 606–610.
203. Kline, M. W., Van Dyke, R. B., Lindsey, J. C. et al. A randomized comparative trial of stavudine (d4T) versus zidovudine (ZDV, AZT) in children with human immunodeficiency virus infection. *AIDS Clinical Trials Group 240 Team. Pediatrics* 101: 2 (1998), 214–20.
204. Kline, M. W., Blanchard, S., Fletcher, C. V. et al. A phase I study of abacavir (1592U89) alone and in combination with other antiretroviral agents in infants and children with human immunodeficiency virus infection. *AIDS Clinical Trials Group 330 Team. Pediatrics* 103: 4 (1999), 47.
205. Kline, M.W., Brundage, R. C., Fletcher, C. V. et al. Combination therapy with saquinavir soft gelatin capsules in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20: 7 (2001), 666–71.

206. Kim, M. K. Common head and neck manifestations of AIDS / M. K. Kim, A. Alvi // *AIDS Patient Care STDS*. 1999. Vol. 13, № 11. P. 641–644.
207. Krogstad, P., Wiznia, A., Luzuriaga, K. et al. Treatment of human immunodeficiency virus 1-infected infants and children with the protease inhibitor nelfinavir mesylate. *Clin. Infect. Dis.* 28: 5 (1999), 1109–18.
208. Lazo M., Gange S.J., Wilson T.E., Anastos K., Ostrow D.G., Witt M.D., et al. Patterns and predictors of changes in adherence to highly active antiretroviral therapy: longitudinal study of men and women. // *Clin Infect Dis* 2007;45(10):1377-85.
209. Laroche M., Choudhri S. Gallicano K. Severe gastrointestinal toxicity with concomitant ingestion of ritonavir and garlic. – *Can. J. Infect. Dis.*, 1998. V. 9. Suppl. A. P. 471P.
210. Linssen-Schuurmans C.D., van Kan E.J., Feith G.W., Uges D.R. – *Ther. Drug Monit.*, 1998. V. 20. N 4. P. 385-386.
211. Luzuriaga, K., Bryson, Y., Krogstad, P. et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *New Engl. J. Med.* 336: 19 (1997), 1343–9.
212. Maha, M. A. Nucleoside exposure in the children of HIV infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 25: 3 (2000), 261–8.
213. Mallon et al. Mother-to-Child Transmission of HIV Infection in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy.- 2003.-43c
214. Marchisio, P., Principi, N., Sorella, S., Sala, E. & Tornaghi, R. Etiology of acute otitis media in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 15 (1996), 58–61.
215. Marks S. C., Upadhyay S., Crane L Cytomegalovirus sinusitis. A new manifestation of AIDS // *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 1996. № 122 (7): 789-91.

216. Martinez et al. Antiretroviral therapy during pregnancy.- 2001.-23c.
217. Mayaux M. J., Burgard M., Teglas J. P. et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 diseases//The French Pediatric HIV Infection Study Group. JAMA. 1996; 257 (8): 606–610.
218. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children // N. Engl. J. Med. - 2002. - 346(6). - 429-37.
219. McKinney, R. E., Jr., Johnson, G. M., Stanley, K. et al. A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naïve HIV-1 infection. The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 300 Study Team. J. Pediatr. 133: 4 (1998), 500–8.
220. McKinney, R. E., Rathore, M. & Jankelevich, S. PACTG 1021:An ongoing phase I/II study of once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in therapy-naïve or minimally treated patients. [Abstract 373]. In 10th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA (2003).
221. Mofenson, L. M., Korelitz, J., Pelton, S., Moye, J. Jr., Nugent, R. & Bethel, J. Sinusitis in children infected with human immunodeficiency virus: clinical characteristics, risk factors, and prophylaxis. Clin. Infect. Dis. 21 (1995), 1175–81.
222. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. The Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration and ART Cohort Collaboration (ART-CC) groups. //Lancet 2006; 367: 817–24
223. Mussini C., Pezzotti P., Govoni A. et al Discontinuation of Primary Prophylaxis for Pneumocystis Carinii Pneumonia and Toxoplasmic Encephalitis in HIV I – Infected Patients: the Changes in Opportunistic Prophylaxis Study //J. Infect. Dis.- 2000.- 181(5).- P.1635-1642.

224. Murer, J. The correlation between the CD4 count in HIV-positive patients and the radiological findings in diseases of the paranasal sinuses / J. Murer [et al.] // Dtsch Med Wochenschr. 2000. Vol. 125, № 4. P. 69–74.
225. Nachman, S. A., Stanley, K., Yogev, R. et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapyexperienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. J. Am.Med. Assoc. 283: 4 (2000), 492–8.
226. Parmeggiani A., Riva R., Posar A., Rossi P.G. – Ther. Drug Monit., 1995. V. 17.P. 312-315.
227. Parsons, D. S. & Wald, E. R. Otitis media and sinusitis: similar diseases. Otolaryngol. Clin. N. Am. 29 (1996), 11-25.
228. Petrova A. Varnakova R., Moskalyova E. et al. Children’s HIV-infection current as perinatal infection //The Eleventh International Symposium of the Japan–Russia Medical Exchange. – Niigata, 2004. – P. 195.
229. Pilcher CD, Shugars DC,Fiscus SA. HIV in Body Fluids During Primary HIV Infection: Implications For Pathogenesis, Treatment and Public Health// AIDS. - 2001.- Vol.15.- N.6.-P.837-845
230. Principi, N., Marchisio, P., Tornaghi, R., Onorato, J., Massironi, E. & Picco, P. Acute otitis media in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatrics 88 (1991), 566–71.
231. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: Background. //Ann Emerg Med 2001.-37.-P.711–719.
232. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States October 12, 2006.

233. Rice D. H. Microbiology. In: Donald P. J., Gluckman J. L., Rice D. H. Editors. The Sinuses. New York: Raven Press. 1995. C. 57-64.
234. Rodriguez-Barrios F., Cago F. HIV protease inhibition. – *Curr Top Med Chem* 2004; 4 (9): 991-1007.
235. Rossi R. M., Wanke C., Federman M. Microsporidian sinusitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // *Laryngoscope*, 1996. № 106 (8): 7966-71.
236. Rovers M.M., Glasziou P., Appelman C.L., Burke P., McCormick D.P., Damoiseaux R.A. et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data // *Lancet*. — 2006. — 368(9545). — 1429-35.
237. Rich JD, Dickinson BP, Carney JM, Fisher A, Heimer R. Detection of HIV-1 nucleic acid and HIV-1 antibodies in needles and syringes used for non-intravenous injection. *AIDS* 1998;12:2345-50
238. Sadler, B. M., Gillotin, C., Lou, Y. et al. Pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus protease inhibitors used in combination with amprenavir. *Antimicrob. Agents.Chemother.* 45: 12 (2001), 3663–8.
239. Saez-Llorens, X., Violari, A., Ndiweni, D. et al. Once-daily emtricitabine in HIV-infected pediatric patients with other antiretroviral agents. In 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA (2003).
240. Selik R.M., Haverkos H.W., Curran J.W. AIDS. Trends in the United States// *Amer. J. Med.*- 2001.-Vol.76.- P.493-500.
241. Sharma P.L., Nurpeisov V., Hermanandez-Santiago B. et al. Nucleoside inhibitors of human immunodeficiency virus. – *Curr Top Med Chem*, 2004; 4 (9): 895-919.
242. Singh, A. et al. ENT presentations in children with HIV infection // *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2003. Vol. 28, № 3. P. 240–243.

243. Sinopalnikov A.I., Tartakovskii I.S. Etiologic structure of community-acquired pneumonias. EWGLI-13. — Finland, Helsinki, 1998. — P. 65.
244. Simmonds P. The origin and evolution of hepatitis viruses in humans. / *Gen Virol* 2001;82:693-712
245. Simonsen L, Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Kane M. Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: a review. *WHO Bull* 1999; 77:789-800
246. V. Soriano, C.Dona, R.Rodrigues-Rozardo et al. Discontinuation of Secondary Profylaxis for Opportunistic Infections in HIV - Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy // *AIDS*.- 2000.- 14(4).- P.383-386.
247. Spector S. A., Blanchard S., Wara, D. W. et al. Comparative trial of two dosages of zalcitabine in zidovudine-experienced children with advanced human immunodeficiency virus disease. Pediatric AIDS Clinical Trials Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 16:6 (1997), 623–6.
248. Starr, S. E., Fletcher, C. V., Spector, S. A. et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. *NewEngl. J. Med.* 341: 25 (1999), 1874–81.
249. Thorner A.R., Rosenberg E.S. Early versus delayed antiretroviral therapy in patents with HIV infection. – *Drugs*, 2003; 63 (13): 1325-37.
250. UNAIDS. AIDS epidemic update: December 2002. Geneva: WHO, 2002.
251. UNAIDS, AIDS epidemic update, 2004.
252. UNAIDS, AIDS epidemic update, 2009
253. UNICEF and WHO. Young People and HIV/AIDS: Opportunity in Crisis, United National Children’s Fund, UNAIDS, and World Health Organization. 2002.
254. Van Heeswijk P.P. – *Ther. Drug. Monit.*, 2002. V. 24. N. 3. P. 323-331.

255. Wang C., Vlahov D., Galai N., Baretta J., Strathdee S.A., Nelson K.E., Sterling T.R. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. The Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration and ART Cohort Collaboration (ART-CC) groups. // *Lancet* 2006; 367: 817–24
256. Wathen, L., Freimuth, W. & Getchel, L. Use of HIV-1 RNA PCR in patients on Rescriptor (DLV)+Retrovir (ZDV)+Epivir (3TC), ZDV+3TC, or DLV+ZDV allowed early differentiation between treatment arms. [Abstract 694]. In 5th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL (1998).
257. WHO HIV/AIDS Treatment and Care Protocols for Countries of the Commonwealth of Independent States. March 2004.
258. Wynn G.H., Zapor M.J., Smith B.H. et al. Antiretrovirals: part 1. – *Psychosomatics* 2004; 45 (3): 262-70.
259. Yamashita T.E, Phair J.P., Munoz A. Immunologic and Virologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study// *AIDS*.- 2001.- Vol.15.- N.6.- P.735-746.