



© Е. Б. Павлова, В. Н. Тимченко,
Н. В. Павлова, И. Ю. Сорокина

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. Представлены результаты клинического наблюдения за детьми, больными лакунарной ангиной, получавшими лечение в условиях инфекционного стационара. В качестве средств антибактериальной терапии назначали кларитромицин внутрь или цефазолин внутримышечно. Показана хорошая клиническая и микробиологическая эффективность обоих препаратов, в то же время кларитромицин имел ряд преимуществ.

Ключевые слова: ангина; дети; лечение; антибиотики.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ТОНЗИЛЛИТАМИ В ИНФЕКЦИОННОМ СТАЦИОНАРЕ

Рациональный выбор антибактериального препарата при острой инфекционной патологии является актуальной проблемой педиатрической практики. Подбор антибиотика как в амбулаторных условиях, так и в момент госпитализации проводится в большинстве случаев эмпирически и основывается на спектре действия, включающем предполагаемый (редко — выделенный) возбудитель; фармакокинетических свойствах антибиотика, обеспечивающих его проникновение в терапевтической концентрации в соответствующие ткани и жидкости организма; данных о возможных побочных эффектах, нежелательном взаимодействии с другими препаратами. Кроме того, при выборе антибиотика необходимо учитывать как региональные тенденции резистентности возбудителей, так и особенности конкретного инфекционного стационара [4, 5, 7].

Инфекционное отделение Клиники СПбГПМУ специализируется на лечении детей с патологией ротоглотки и верхних дыхательных путей, инфекционным мононуклеозом, скарлатиной, лакунарной ангиной. При наличии у ребенка острого бактериального тонзиллита в качестве стартовых антибиотиков используются цефалоспорины 1 и 2 поколения и макролиды, редко — пенициллины. Применение аминопенициллинов (в том числе «защищенных») ограничено, т. к. в большинстве случаев острый тонзиллит требует проведения дифференциального диагноза с инфекционным мононуклеозом, при котором данные препараты противопоказаны из-за высокого риска токсико-аллергических реакций [1, 4]. В такой ситуации частота назначения макролидов возрастает, несмотря на то что в настоящее время для лечения инфекций респираторного тракта они в основном рекомендованы в качестве альтернативных препаратов (при аллергии к бета-лактамам) [5, 7].

Современные антибиотики-макролиды характеризуются довольно широким спектром действия, хорошим проникновением в ткани (особенно лимфаденоидную), способностью проникать и накапливаться в клетках, хорошей клинической и биологической переносимостью. Механизм антимикробного действия большинства макролидов связан с ингибированием синтеза белка микробной клеткой, что вызывает подавление размножения, снижение вирулентности и, в конечном счете, гибель бактерий [2, 6, 8]. Кларитромицин, полусинтетический 14-членный макролид, проявляет активность в отношении как грамположительных (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*) и грамотрицательных микроорганизмов (*H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *N. gonorrhoeae*), так и атипичных возбудителей (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*). Для кларитромицина характерно усиление антибактериальной активности в результате синергидного действия антибиотика и его метаболита (кларитромицин+14-ОН кларитромицин), что особенно важно в отношении *H. influenzae*, а также низкий уровень

УДК: 616.322-002-036.11-
082.4:615.33]-053.2

резистентности респираторных патогенов (резистентность *S. pneumoniae* в 2006–2009 гг. в России составила 5,7%) [3]. В то же время кларитромицин, как и другие макролиды, не способен оказывать влияния на микрофлору кишечника и вызывать дисбактериоз, т. к. антибактериальная активность в отношении грамотрицательных бактерий кишечной группы, энтерококков и ряда анаэробных бактерий отсутствует. Препарат способен быстро накапливаться в тканях очага воспаления, создавая в них концентрации, в десятки раз превышающие плазменные; проявлять секретолитический, противовоспалительный эффекты и даже противовирусную активность, ингибируя продукцию IL-1b, IL-6, IL-8. Согласно данным ряда исследований кларитромицин по эффективности не уступает препаратам первого ряда для лечения инфекций дыхательных путей у детей, при этом показывает лучшую переносимость [9, 10, 11, 12].

Проведено клиническое наблюдение за детьми, больными лакунарной ангиной, задачами которого явилось изучение клинической и микробиологической эффективности и безопасности кларитромицина и цефазолина (цефалоспорины I поколения для парентерального введения) в условиях детского инфекционного стационара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 45 детей в возрасте от 3 мес. до 7 лет, госпитализированных в инфекционное отделение № 1 Клиники СПбГПМУ с диагнозами лакунарная ангина; лакунарная ангина, инфекционный мононуклеоз (?); лакунарная ангина+ОРВИ. Все дети с первых дней пребывания в стационаре получали антибактериальную терапию курсом 7–10 дней. 20 больным был назначен кларитромицин (суспензия) внутрь в суточной дозе 15 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема (1 группа), 25 больным — цефазолин внутримышечно в суточной дозе 50 мг на кг массы тела в 3 введения (2 группа). Следует отметить, что детям, имевшим аллергические реакции (пятнисто-папулезная сыпь) на антибиотики, которыми начали лечение в домашних условиях, назначали кларитро-

мицин. Таких было 6 чел.: 1 чел. получил супракс 1 день, 5 чел. — аугментин, амоксицилин в течение 1–3 дней.

Обследование всех детей включало сбор и анализ анамнеза болезни, эпидемиологического анамнеза, регистрацию всех клинических симптомов болезни при поступлении в клинику и ежедневный врачебный осмотр на протяжении всего периода стационарного лечения (от 6 до 14 суток) с оценкой выраженности клинической симптоматики.

Лабораторное обследование детей включало бактериологическое исследование материала из ротоглотки и носа при поступлении в стационар и после окончания антибиотикотерапии, серологическое обследование с целью выявления антител к Эпштейн-Барр вирусу, ВПГ 1 и 2 типа, ЦМВ, хламидиям и микоплазмам, клинический анализ крови, общий анализ мочи. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок и фракции, креатинин, мочевины) назначали по показаниям.

Медикаментозное лечение больных наряду с антибактериальными препаратами включало жаропонижающие (парацетамол, ибупрофен), по показаниям антигистаминные (лоратадин, супрастин), противовирусные (гриппферон), противогрибковые (кандид) и симптоматические для лечения ОРВИ (местные сосудосуживающие) средства.

При статистическом анализе данных для параметрических переменных определяли среднее значение показателя по группе пациентов, для непараметрических — доли пациентов, достигших определенного значения показателя.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных данных показал, что среди 45 больных примерно четверть (11 чел. — 24,4%) составили пациенты в возрасте от 3 мес. до 1 года, около половины (22 чел. — 48,8%) — от 1 года до 3 лет и 26,8% (12 чел.) — 3–7 лет (табл. 1).

Кларитромицин был назначен 12 девочкам (60%) и 8 мальчикам (40%), цефазолин — 14 девочкам (56%) и 11 мальчикам (44%). Большинство детей, находившихся под наблюдением, переносили лакунарную ангину (39 чел. — 86,8%), 6 больным (8,8%)

Таблица 1

Возраст больных, находившихся под наблюдением

Возраст	Количество детей					
	1 группа (кларитромицин)		2 группа (цефазолин)		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
3 мес.–1 год	6	30	5	20	11	24,6
1–3 года	9	45	13	52	22	48,8
3–7 лет	5	25	7	28	12	26,8
Всего	20	100	25	100	45	100

Таблица 2

Максимальная температура тела у больных, находившихся под наблюдением

Температура тела (°C)	Количество детей					
	1 группа (кларитромицин)		2 группа (цефазолин)		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
37,5–37,9	1	5	2	8	3	6,6
38,0–38,9	5	25	1	4	6	13,4
39,0 и выше	14	70	22	88	36	80,0
Всего	20	100	25	100	45	100

окончательно установлен диагноз лакунарная ангина + острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ, ринофарингит). В первой группе ОРВИ диагностирована у 2 чел. (10%), во второй — у 4 чел. (16%). В ранние сроки болезни (1–3 день) в стационар поступили 22 больных (48,9%), на 4–7 день — 23 чел. (51,1%). День болезни при поступлении в клинику у пациентов первой группы составил в среднем $3,65 \pm 0,4$, второй группы — $4,38 \pm 0,35$. Таким образом, две группы детей, находившихся под наблюдением, сопоставимы по диагнозам, возрасту, полу, срокам болезни при поступлении в стационар.

Заболевание у всех детей началось остро, пациенты предъявляли жалобы на боли в горле (88,8%), недомогание, слабость (45,6%), головную боль (38,8%), однократная рвота отмечена в 15,8% случаев. Основными проявлениями ангины были лихорадка, интоксикация, воспалительные изменения в ротоглотке и регионарный лимфаденит. У 6 детей с сопутствующей ОРВИ отмечались выделения из носа серозно-слизистого характера и покашливание.

Максимальная температура тела у 3 больных (1 чел. в первой группе, 2 чел. — во второй) не превысила $37,9^\circ\text{C}$, у 6 чел. (5 и 1 чел. соответственно) составила $38,0\text{--}38,9^\circ\text{C}$, у 36 больных (14 и 22 чел. соответственно) — $39,0^\circ\text{C}$ и выше (табл. 2). Средние показатели максимальной температуры тела составили у детей в первой группе $38,8 \pm 0,16^\circ\text{C}$, во второй — $39,1 \pm 0,22^\circ\text{C}$ и значимо не различались.

Максимальный уровень лихорадки регистрировали в большинстве случаев на 3–4 день заболевания: $3,5 \pm 0,47$ в группе кларитромицина и $4,1 \pm 0,40$ — цефазолина.

С целью оценки эффективности лечения антибиотиками проводился анализ динамики клинических симптомов: температуры тела, интоксикации (слабость, вялость, снижение аппетита), боли в горле, налетов на миндалинах, увеличения передне-верхнешейных лимфатических узлов.

Температура тела нормализовалась на 2–3 день болезни у 13 чел. (6 чел. в первой и 7 чел. во второй группе), на 4–6 день — примерно у половины больных (24 чел. — 11 чел. в первой и 13 чел. во второй группе), на 7–8 день ангины — у 8 чел. (3 и 5 чел. соответственно), поступивших в стационар на поздних сроках заболевания (табл. 3).

Продолжительность лихорадки от начала заболевания у детей, получавших кларитромицин, составила в среднем $5,5 \pm 0,53$ дней, цефазолин — $6,0 \pm 0,50$ дней ($p > 0,05$). Оценка длительности периода повышенной температуры тела от начала антибиотикотерапии показала, что у детей 1 группы этот показатель $4,5 \pm 0,47$ дней, у пациентов 2 группы — $4,3 \pm 0,35$ дней ($p > 0,05$).

Симптомы интоксикации (снижение аппетита, слабость, вялость) купировались несколько раньше или одновременно с лихорадкой. Так, у 20 больных лакунарной ангиной (44,4%) они исчезли на 3 день, у 22 чел. (48,9%) — на 4–6 день и у 3 чел. (6,7%) — на 7–8 день болезни. Продолжительность симптомов интоксикации у детей 1 группы была несколько меньше: $4,5 \pm 0,35$ дней против $4,9 \pm 0,35$ дней. Боли в горле регистрировали $2,3 \pm 0,35$ дней у детей первой группы, $2,5 \pm 0,40$ дней — второй группы, налеты на миндалинах держались $3,5 \pm 0,11$ и $3,4 \pm 0,15$ дней соответственно. Увеличение регионарных лимфатических узлов до 1,5–2 см в диаметре наблюдали в течение $5,7 \pm 0,35$ дней у детей,

Таблица 3

Сроки нормализации температуры у больных лакунарной ангиной

День нормализации температуры тела	Количество больных					
	1 группа (кларитромицин)		2 группа (цефазолин)		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2–3	6	30	7	28	13	28,9
4–6	11	55	13	52	24	53,3
7–8	3	15	5	20	8	17,8
Всего	20	100	25	100	45	100

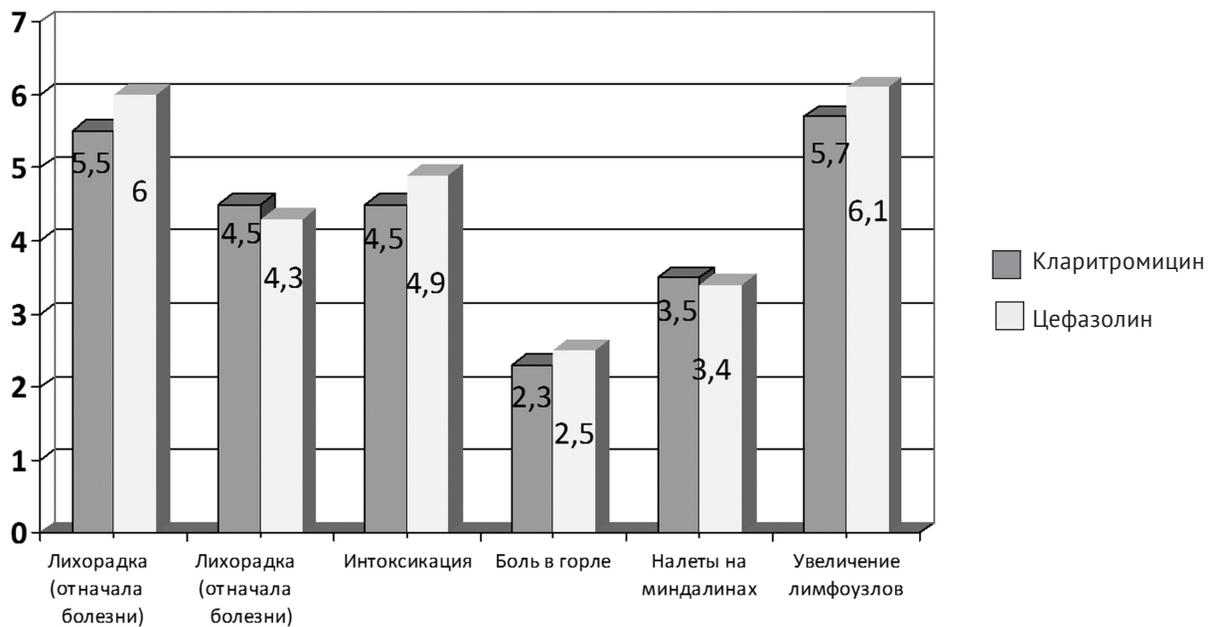


Рис. 1. Длительность (дни) основных симптомов лакунарной ангины у детей 2 группы

получавших кларитромицин, несколько дольше — $6,1 \pm 0,40$ дней — у больных второй группы. Все различия статистически незначимы ($p > 0,05$) (рис. 1).

Осложнения в виде паратонзиллярного инфильтрата диагностированы в момент поступления в клинику у 2 детей (4,4%), в обоих случаях был назначен цефазолин. На фоне проводимой терапии в стационаре ни у одного ребенка в двух группах не отмечено ухудшения состояния и развития осложнений.

Оценка клинических симптомов в динамике позволяет констатировать, что все дети перенесли лакунарную ангину средней степени тяжести, при этом использованные антибактериальные препараты продемонстрировали хорошую клиническую эффективность.

В данных клинического анализа крови в начальном периоде болезни у детей как в группе кларитромицина, так и цефазолина выявлено увеличение

количества лейкоцитов (в 58,9% и 62,3% соответственно), относительный нейтрофилез (52,4% и 49,3%), ускорение СОЭ (94,1% и 91,8%), эозинофилия (10,6% и 14,9%). В периоде реконвалесценции в большинстве случаев (91,1%) показатели анализа крови соответствовали возрастной норме и лишь у 4 детей (8,9%) оставались умеренно повышенными количество лейкоцитов и СОЭ.

Оценка результатов бактериологического обследования детей при поступлении в клинику показала, что чаще у пациентов как первой, так и второй группы обнаруживали *Str. pyogenes* (55% и 36% соответственно) и *Staph. aureus* (35% и 52%), реже — *H. influenzae*, *Str. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*. Грибы рода *Candida* обнаружены у 5 больных (25%) первой и 4 чел. (16%) второй группы, сочетание патогенных микроорганизмов — у 6 чел. (30%) и 5 чел. (20%) соответственно (табл. 4).

Таблица 4

Результаты бактериологического обследования больных лакунарной ангиной

Микроорганизмы	Количество больных							
	1 группа (кларитромицин) (n=20)				2 группа (цефазолин) (n=25)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
<i>Str. pyogenes</i>	11	55	0	0	9	36	0	0
<i>H. influenzae</i>	3	15	0	0	2	8	2	8
<i>Staph. aureus</i>	7	35	1	5	13	52	1	4
<i>Str. pneumoniae</i>	3	15	0	0	4	16	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	0	0	1	4	0	0
<i>Candida albicans</i>	5	25	2	10	4	16	3	12
Непатогенная флора	1	5	17	85	2	8	20	80
Сочетанная флора	6	30	0	0	5	20	1	4
Всего (чел.)	20	100	20	100	25	100	25	100

После курса антибактериальной терапии патогенная микрофлора отсутствовала у 85% детей, получивших кларитромицин, и 80% пациентов, лечившихся цефазолином. Золотистый стафилококк обнаружен у 2 чел. (по 1 человеку в двух группах), *Candida albicans* — у 5 пациентов (2 человека в первой и 3 человека во второй группе). *H. influenza* после терапии кларитромицином повторно не обнаружена ни у одного пациента, в группе цефазолина сохранилась в материале из ротоглотки у 2 человек (8%), у одного из них — в сочетании с *Candida albicans* (табл. 4). Полученные результаты свидетельствуют о микробиологической эффективности используемых антибиотиков в двух группах. Повторное обнаружение представителей патогенной микрофлоры в единичных случаях может быть связано как с недостаточной активностью антибактериального препарата (цефазолин в отношении *H. influenza*), так и с суперинфицированием (*Staph. aureus*).

Выписка детей, перенесших лакунарную ангину, проводилась на 11–15 день от начала болезни с учетом клинических и лабораторных показателей. Средний койко-день составил в 1 группе 12,3±0,49, во второй — 12,1±0,30.

На фоне терапии кларитромицином ни у одного из пациентов не было зарегистрировано нежелательных явлений. При назначении цефазолина в 3 случаях в 1–2 сутки лечения зарегистрировано появление на туловище и конечностях необильной пятнисто-папулезной сыпи, сопровождающейся зудом. Сыпь была расценена как аллергическая, купировалась в течение 1–2 суток на фоне использования антигистаминных препаратов (лоратадин, супрастин). После отмены цефазолина терапия продолжена линкомицином парентерально, пациенты исключены из исследования.

Следует отметить, что при использовании кларитромицина в виде суспензии отсутствовала негативная реакция ребенка на прием препарата по сравнению с внутримышечным введением цефазолина, что является явным его преимуществом, так же как и меньшая кратность.

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о хорошей клинической и микробиологической эффективности кларитромицина и цефазолина у детей с лакунарной ангиной. В то же время кларитромицин имеет ряд преимуществ: более удобная лекарственная форма (суспензия для приема внутрь, кратность 2 раза в сутки), лучшая переносимость (не зарегистрировано аллергических и других нежелательных реакций).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова Л.С., Сайткулов К.И. с соавт. Российский национальный педиатрический формуляр и рациональное использование лекарственных средств у детей. // Журнал «Практика педиатра», 2007. — <http://medi.ru/doc/j0107093.html>.
2. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? // РМЖ. — 2011. — Т. 19, № 18. — С. 3–7.
3. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. с соавт. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) // КМАХ. — 2010. — Т. 12, № 4. — С. 319–31.
4. Павлова Е.Б., Михайлов И.Б., Тимченко В.Н., Эрман Л.В. Рациональная антибиотикотерапия в амбулаторной практике педиатра. Методические рекомендации. — СПб, 2001. — 28 с.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова // Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
6. Самсыгина Г.А. Макролидные антибиотики в современной педиатрической практике // Фарматека. — 2005, № 15(110). — С. 13–17.
7. Самсыгина Г.А. Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных заболеваний у детей // Consilium Medicum (Педиатрия). — 2011, № 3. — С. 39–43.
8. Сорокина Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Современные представления о механизмах действия макролидов // Вестн. педиатр. фармакологии и нутрициологии. — 2006. — Т. 3, № 5. — С. 9–12.
9. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? // J. Antimicrob. Chemother. — 2005. — Vol. 55, № 1. — P. 10–21.
10. Aspin M.M., Hoberman A., McCarty J. et al. Comparative study of the safety and efficacy of clarithromycin vs. amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute otitis media in children // J. Pediatr. — 1994. — 125. — P. 136–41.
11. Garau J. Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? // Int. J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 7(Suppl. 1). — P. 5–12.
12. McCarty J.M., Phillips A., Wiisanen R. Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1993. — 12. — P. 122–127.

ANTIBIOTIC THERAPY IN CHILDREN WITH ACUTE TONSILITIS IN HOSPITAL INFECTION

Pavlova E. B., Timchenko V. N., Pavlova N. V., Sorokina I. Yu.

◆ **Resume.** The results of clinical observation of children with lacunar tonsillitis treated with clarithromycin and cefazolin intramuscularly antibiotic therapy in an infectious diseases hos-

pital. A comparable good clinical and microbiological efficacy of the two drugs was shown. However, clarithromycin demonstrated benefits. The results of clinical observation of children with lacunar tonsillitis treated with clarithromycin and cefazolin intramuscularly antibiotic therapy in an infectious diseases hospital. A comparable good clinical and microbiological efficacy of the two drugs was shown. However, clarithromycin demonstrated benefits.

◆ **Key words:** acute tonsillitis, children, treatment, antibiotics.

◆ Информация об авторах

Павлова Елена Борисовна – к.м.н., доцент, кафедра офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: pavlova.elena.doc@gmail.com.

Pavlova Elena Borisovna – MD, PhD, Associate Professor. Department of Ophthalmology of Clinical Pharmacology Courses. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: pavlova.elena.doc@gmail.com.

Тимченко Владимир Николаевич – д.м.н., профессор. Зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г.Данилевича. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: vladimirtimchenko@yandex.ru.

Timchenko Vladimir Nikolaevich – MD, PhD, Dr Med Sci, professor, head of the M.G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: vladimirtimchenko@yandex.ru.

Павлова Наталья Валерьевна – к.м.н., зав. инфекционным отделением № 1 СПбГПМУ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: pnv2403@yandex.ru.

Pavlova Natalya Valerevna – MD, PhD, Head managing infectious branch №1 SpbGPMU. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: pnv2403@yandex.ru.

Сорокина Ирина Юрьевна – врач-инфекционист. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: irusha240682@rambler.ru.

Sorokina Irina Yurevna – Infectiologist. Department infectious branch №1 SpbGPMU. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: irusha240682@rambler.ru.