

С.А. Карпищенко, Е.Б. Катинас, Н.А. Шумилова

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Цефтибутен — пероральный цефалоспориин III поколения при лечении острого тонзиллофарингита и отита

Контактная информация:

Карпищенко Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, тел.: (812) 499-70-19

Статья поступила: 23.03.2012 г., принята к печати: 12.04.2012 г.

Тонзиллофарингит — широко распространенное полиэтиологическое инфекционное заболевание, наиболее частая причина развития которого — стрептококковая инфекция. Открытие и внедрение в клиническую практику оральных цефалоспоринов III поколения существенно расширило возможности лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе и тонзиллофарингита. Одним из представителей группы цефалоспоринов III поколения является цефтибутен (Цедекс) — препарат с β -лактамными свойствами, ингибирующий синтез пептидогликана бактерий. Он оказывает относительно длительный постантибиотический эффект, характеризуется высокой активностью в отношении большинства представителей энтеробактерий, высокоустойчив к разрушающему действию β -лактамаз и обладает свойством накапливаться в тканях, обеспечивая высокую концентрацию действующего вещества в очаге воспаления. Эффективная доза препарата для взрослых составляет 400 мг/сут. Цефтибутен рекомендован и эффективно применяется в педиатрической практике при лечении тонзиллофарингита и отита.

Ключевые слова: цефтибутен, цефалоспорины III поколения, отит, тонзиллофарингит, стрептококк, β -лактамы антибиотиков.

В соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра выделяют «Стрептококковый фарингит» (J02.0) и «Стрептококковый тонзиллит» (J03.0). В зарубежной литературе широко используют взаимозаменяемые термины «тонзиллофарингит» и «фарингит». В дальнейшем нами будет употребляться термин «тонзиллофарингит», под которым понимают острый тонзиллит (ангину) или фарингит. Заболеваемость тонзиллофарингитом составляет,

по разным данным, от 5 до 40% [1]. Важность проблемы тонзиллофарингита обусловлена ролью миндалин в формировании механизмов специфической и неспецифической защиты организма ребенка в процессе его роста, а также развитием хронического тонзиллита. В России доля детей с хроническим тонзиллитом составляет от 4 до 9% [2]. В группе часто болеющих детей (каждый четвертый ребенок) тонзиллофарингит составляет 43% [3].

S.A. Karpitchshenko, E.B. Katinas, N.A. Shumilova

St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University

Oral III generation cephalosporin Ceftibuten in treatment of acute tonsillopharyngitis and otitis

Tonsillopharyngitis is a common multi-etiological infectious disease, more often caused by streptococci infection. The development and adoption of oral III generation cephalosporins into clinical practice significantly widened the possibilities of treatment of inflammatory-infectious diseases, including tonsillopharyngitis. One of the III generation cephalosporins is Ceftibuten (Cedax) — a drug with β -lactam properties, which inhibits bacterial peptidoglycan synthesis. It has relatively long post-antibiotic effect, characterized by high activity in point of majority of enterobacteria, and is very stable to destructive action of β -lactamases. It also can be accumulated in tissues, providing high concentration of active substance in inflammation nidus. The therapeutic dose of the drug for adults is 400 mg/day. Ceftibuten is recommended and effectively used in pediatric practice in treatment of tonsillopharyngitis and otitis.

Key words: ceftibuten, III generation cephalosporines, otitis, tonsillopharyngitis, streptococcus, β -lactam antibiotics.

Роль миндалин как исходного очага патологических импульсов и токсико-инфекционных влияний на другие системы и органы хорошо известна. Тонзиллофарингит вызывает ряд тяжелых осложнений (местных — паратонзиллит, парафарингит и др., и общих — острая ревматическая лихорадка, инфекционный полиартрит, острый и хронический тонзиллогенный сепсис, приобретенные заболевания сердца, мочевыделительной системы, суставов и др.) [1].

Основой консервативного лечения тонзиллофарингита, конечно, является этиотропное лечение, т.е. антибиотикотерапия. Системная антибиотикотерапия должна быть назначена не только при остром тонзиллофарингите и обострении хронического тонзиллита, но и при токсико-аллергических формах хронического тонзиллита вне обострения, при риске развития осложнений.

Как известно, острый тонзиллофарингит — полиэтиологическое заболевание. Среди патогенов при тонзиллите наиболее часто обнаруживают стрептококки, стафилококки, пневмококки, гемофильную палочку, моракселлу, аденовирусы, вирус Эпштейна–Барр, коксаки-вирусы, вирус герпеса, различные анаэробы, микоплазмы, хламидии, грибы [4]. Однако наиболее доказанной в этиологии бактериального тонзиллита является роль β -гемолитического стрептококка группы А (БГСА) [5]. По данным Национального центра ВОЗ по стрептококкам и стрептококковым заболеваниям Отдела молекулярной микробиологии ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН, наиболее часто встречающимся микроорганизмом, обнаруживаемым как на поверхности небных миндалин при тонзиллофарингите, так и в лакунах, оказался золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) — 70 и 66%, соответственно. Далее по частоте выявления следуют β -гемолитические стрептококки, диагностированные в 46% случаев на поверхности небных миндалин и слизистой оболочки глотки, и в 40% — в содержимом лакун [6].

По данным бактериологического исследования, проведенного на кафедре оториноларингологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, у больных тонзиллофарингитом из надминдаликовой ямки высеяны бактерии: *S. aureus* в 50%, *Streptococcus pyogenes* в 30%, а в 17% случаев выявлены и тот, и другой возбудитель. Во всех случаях возбудители присутствуют в ассоциациях со стрептококками группы *Viridans* (77%), с бактериями рода *Neisseria* (83%), с коринеформными бактериями (10%), *Staphylococcus epidermidis* (3%) и *Actinomyces spp.* (3%). Важный аспект занижения частоты обнаружения стрептококковой инфекции при тонзиллофарингите — феномен внутриклеточной персистенции стрептококков в ткани небных миндалин. Известно, что стрептококк, являясь экстрацеллюлярным патогеном, продуцирует и многочисленные инвазивные факторы, позволяющие проникать в тонзиллярные эпителиальные клетки [7, 8]. А. Osterlund (1998) обнаружил, что небные миндалины у детей с рецидивирующим тонзиллитом содержат стрептококки, находящиеся внутри клеток, и предположил, что этот лимфоидный орган может быть резервуаром для рецидивирующих инфекций [6]. Обнаружено присутствие БГСА в посевах отделяемого небных миндалин [9, 10]. В этом случае БГСА не может быть диагностирован обычными культуральными методами.

Для лечения всех форм заболеваний, вызванных БГСА, обычно применяют препараты пенициллина, к которому сохраняется высокая чувствительность микроба. Однако на практике нередко наблюдается отсутствие

эффекта от природных и синтетических пенициллинов. Это обусловлено рядом причин: у большинства больных с тонзиллитом β -гемолитические стрептококки встречаются в ассоциации с золотистым стафилококком, именно поэтому БГСА, чувствительный к β -лактамам *in vitro*, будет устойчив к указанной группе антибактериальных препаратов *in vivo* в связи с тем, что ассоциированный с ним золотистый стафилококк вырабатывает β -лактамазу [11], инактивирующую действие пенициллинов. Именно поэтому более адекватным подходом при лечении стрептококковой инфекции при тонзиллите будет назначение ингибиторзащищенных β -лактамов (амоксиклав — клавуланат) или других антибиотиков, обладающих активностью по отношению БГСА и стабильностью к действию β -лактамаз (цефалоспорины III и IV поколения).

Острый средний отит (ОСО) — одно из самых распространенных заболеваний детского возраста. К 3-летнему возрасту ОСО переносит 71% детей, а за первые 7 лет жизни до 95% детей имеют в анамнезе хотя бы один эпизод этого заболевания [12, 13]. По данным Health Maintenance Organization, у 48% детей отмечаются однократные эпизоды острого перфоративного или неперфоративного среднего отита в первые 6 мес жизни или более 2 эпизодов за 12 мес жизни. Результаты микробиологического исследования пунктата барабанной полости свидетельствуют о том, что, как и при остром риносинусите, основными возбудителями острого среднего отита являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* — именно те микроорганизмы, различные штаммы которых заселяют носоглотку большинства детей. Эти два микроорганизма составляют в сумме примерно 60% всех бактериальных возбудителей заболевания [13, 14]. Реже высевают *Moraxella catarrhalis* (3–10%), *S. pyogenes* (2–10%), *S. aureus* (1–5%). Около 20% посевов из барабанной полости оказываются стерильными. Значительная часть ОСО имеет вирусную этиологию. Определенную роль в этиологии ОСО могут играть *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, которая, в частности, способна вызывать буллезный геморагический менингит.

В настоящее время установлено, что бактериальными популяциям как в естественных условиях обитания, так и при культивировании *in vitro* свойственно образование биопленок — организованных сообществ бактерий, обладающих уникальными биологическими свойствами. Одним из таких свойств является способность к стойкой колонизации разнообразных биотопов (от греч. *topos* — «место») — областей организма человека, характеризующихся определенными анатомо-физиологическими особенностями и высоким уровнем резистентности к антибактериальным средствам.

R. A. Chole и B. T. Faddis, изучавшие биопленки в небных миндалинах, отмечают, что некоторые из них превышали в диаметре несколько миллиметров и могли быть видны невооруженным глазом [15]. Существуют свидетельства образования биопленок на поверхности слизистой оболочки среднего уха при остром и хроническом среднем отите [16], в матриксе холестеатомы, ткани небных миндалин при тонзиллите [17].

Бактерии в составе сообществ выживают в присутствии многих антибиотиков, взятых в количествах, значительно превосходящих минимальную подавляющую концентрацию. В состав поверхностной оболочки, ограничивающей сообщество бактерий от внешней среды, входят липиды, формирующие мембраноподобную струк-

туру. Такая оболочка может служить преградой на пути антибиотиков в биопленку. Антибиотики, не проникающие в биопленку, способны справиться только с отдельно существующими планктонными клетками, в то время как бактерии внутри биопленки способны размножаться и вновь диссеминировать после завершения курса лечения, приводя к хронизации процессов и рецидивированию заболевания. В связи с этим способность антибактериального препарата проникать внутрь биопленок так важна с позиций эрадикации патогена и профилактики развития осложнений.

Открытие и внедрение в медицину оральных цефалоспоринов III поколения существенно расширило возможности лечения инфекционно-воспалительных заболеваний в стационаре и амбулаторной практике.

Одним из представителей теперь уже значительной группы оральных цефалоспоринов III поколения является цефтибутен (Цедекс), близкий по спектру действия парентеральным препаратам той же генерации, уступая им по активности в отношении грамположительных микроорганизмов [18]. По механизму антибактериального действия цефтибутен принципиально не отличается от других β -лактамов антибиотиков — ингибиторов синтеза пептидогликана — полимера, составляющего основу клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Мишенью действия β -лактамов антибиотиков являются ферменты транс- и карбоксипептидазы, называемые так из-за их способности взаимодействовать с пенициллинсвязывающими белками. Как и другие цефалоспорины, цефтибутен демонстрирует относительно длительный постантибиотический эффект, особенно в отношении клинически значимых возбудителей респираторных инфекций. Продолжительность эффекта цефтибутена на большинство возбудителей составляет 1–2 ч, в присутствии субингибирующих концентраций антибиотика он еще более пролонгирован и усилен, в частности против *M. catarrhalis* [18].

Цефтибутен характеризуется высокой активностью в отношении большинства представителей энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, а также *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*). Умеренно чувствительны к цефтибутену или устойчивы к его действию *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*. Чувствительны к цефтибутену *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, вне зависимости от продукции ими β -лактамазы. Среди других грамотрицательных бактерий на терапию цефтибутеном реагируют *Helicobacter pylori*, *Aeromonas*, *Brucella spp.* и др., что составляет важную особенность спектра действия данного антибиотика.

Среди грамположительных микроорганизмов стрептококки характеризуются значительными межвидовыми различиями в степени чувствительности к цефтибутену. Наиболее чувствительны к антибиотику β -гемолитические стрептококки группы А, наименее — β -гемолитические стрептококки группы В. Одна из причин неэффективности пенициллина при стрептококковом тонзиллофарингите — подавление пенициллинами представителей нормальной микрофлоры ротоглотки (прежде всего α -гемолитических стрептококков), которые конкурентно препятствуют колонизации БГСА. Проведение реколонизации ротоглотки α -гемолитическим стрептококком после курса пенициллина у пациентов со стрептококковым тонзиллофарингитом значительно снижает частоту возникновения рецидивов

заболевания. Цефтибутен не влияет на α -гемолитические стрептококки, способствует снижению частоты последующих рецидивов [19].

К наиболее важным особенностям действия цефтибутена относится его высокая стабильность к разрушающему действию β -лактамаз, в т.ч. расширенного спектра действия. По степени стабильности к β -лактамазам расширенного спектра действия, продуцируемым *E. coli* и другими энтеробактериями, он превосходит в ряде случаев парентеральные цефалоспорины III поколения и сравним с цефпиромом, цефепимом — цефалоспорины IV поколения [17].

Цефтибутен имеет свойство накапливаться в тканях, обеспечивает высокую концентрацию в очаге воспаления, что, с одной стороны, повышает его эффективность, с другой — снижает риск развития побочных эффектов. Его концентрация в отделяемом носа, секрете трахеи и бронхов составляет 50% от обнаруживаемой в крови; в жидкости среднего уха при остром среднем отите — 70%. Эффект цедекса в биопленках продемонстрирован в отношении штаммов *E. coli* и *P. mirabilis*, выделенных из респираторного тракта и мочевыводящих путей. Одинарная-двойная минимальная ингибирующая концентрация цефтибутена влияет на продукцию 2/3 штаммов кишечной палочки и протей и снижает число штаммов в эпителиальных клетках образцов на 35% эффективнее по сравнению с контролем [18].

Результаты клинических исследований показали эффективность применения цефтибутена в дозе 400 мг в сут для лечения тонзиллофарингита у взрослых, вызванного стрептококком группы А, курсами менее 5 сут, а также сравнимую эффективность цефтибутена и азитромицина в режиме 1 раз в сут [16].

Цефтибутен рекомендован и эффективно применяется в детской практике при лечении тонзиллофарингита и отита. Обоснованность применения цефтибутена у детей по показаниям обусловлена такими ключевыми свойствами антибиотика, как высокая активность *in vitro* в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, многих энтеробактерий; стабильность к действию β -лактамаз, в т.ч. расширенного спектра; высокая биодоступность; пролонгированная фармакокинетика, обеспечивающая удобство режимов применения; приятный вкус детской лекарственной формы цефтибутена — суспензии.

Клиническая и микробиологическая эффективность Цедекса в терапии острого тонзиллофарингита подтверждена М.Е. Pichichero в 1995 г. в рандомизированном простом слепом исследовании, направленном на сопоставление эффективности и безопасности применения цефтибутена (9 мг/кг один раз в день) и пенициллина V (25 мг/кг/день) в форме суспензий для приема внутрь на протяжении 10 дней у 426 детей и подростков с тонзиллофарингитом, вызванным β -гемолитическими стрептококками группы А (рис.).

При остром среднем отите у детей в возрасте от 6 мес эффективность Цедекса (9 мг/кг 1 раз в сут) оценивалась в сравнении с амоксициллином-клавуланатом, цефаклором, цефиксимом, применяемыми в обычных дозах в течение 10 дней. Эффект лечения контролировали через 1–3 дня после его окончания и спустя 2–4 нед (табл.).

Клиническое излечение при остром среднем отите у детей наблюдали в результате применения цефтибутена в 90–98% случаев, элиминацию возбудителя — в 94%. При сравнительных результатах лечения цефтибутеном

ЦЕДЕКС®

(Цефтибутен)

**доказанная эффективность
в лечении инфекций верхних
дыхательных путей^{2,3}**

Эффективность

- Активен в отношении *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*^{1,3}
- Хорошее накопление в очагах инфекций^{1,2}

ЦЕДЕКС®
(Цефтибутен)

Безопасность

- Разрешен с 6-ти месячного возраста¹
- Минимальный риск развития дисбактериоза^{3,4}

Удобство

- Один раз в сутки
взрослые –
1 капсула, 400 мг;
дети – 9 мг/кг/сут¹
- Минимум
лекарственных
взаимодействий¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Цедекс® (цефтибутен)

Регистрационный номер — П N013725/01, П N013725/02.

Форма выпуска: капсулы 400 мг; Порошок для приготовления суспензии (36 мг/мл) для приема внутрь.

Фармакологическое действие: Цефтибутен оказывает бактерицидный эффект, подавляя синтез клеточной стенки бактерий, действует на многие микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы и устойчивые к пенициллинам и другим цефалоспорином. Цефтибутен активен *in vitro* и в клинической практике в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов: Грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, Грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris*, *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp. Цефтибутен высоко устойчив к действию плазмидных пенициллиназ и цефалоспориноз, однако разрушается под действием некоторых хромосомных цефалоспориноз.

Показания: Лечение инфекций, вызванных чувствительными к цефтибутену микроорганизмами:

— Инфекции верхних дыхательных путей, в том числе фарингит, тонзиллит и скарлатина у взрослых и детей, острый синусит у взрослых.

Средний отит у детей.

— Инфекции нижних дыхательных путей у взрослых, включая острый бронхит, обострение хронического бронхита и острую пневмонию, в тех случаях, когда возможна пероральная терапия.

— Инфекции мочевых путей у взрослых и детей, в том числе осложненные и неосложненные.

— Энтерит и гастроэнтерит, вызванные *Salmonella*, *Shigella* и *Escherichia coli*, у детей.

Противопоказания:

— Гиперчувствительность к цефалоспорином или какому-либо компоненту препарата.

— Детский возраст до 6 месяцев, в связи с тем, что безопасность и эффективность Цедекса® у новорожденных в возрасте до 6 месяцев не установлены (для лекарственной формы порошок для приготовления суспензии для приема внутрь и капсулы).

— Для капсул 400 мг детский возраст до 10 лет в связи с невозможностью правильного дозирования капсул Цедекса® у детей младшего возраста.

— Врожденные нарушения углеводного обмена: непереносимость фруктозы, нарушения всасывания глюкозы/галактозы или недостаточность сахаразы/изомальтазы (для Цедекса® в лекарственной форме «Порошок для приготовления суспензии»).

С осторожностью применять у пациентов с осложненными желудочно-кишечными заболеваниями, особенно хроническим колитом в анамнезе. Исключительно осторожно применять больным с известной или предполагаемой аллергией на пенициллины.

Способ применения и дозы: У взрослых рекомендованная доза составляет 400 мг один раз в сутки (при внебольничной пневмонии применяется 200 мг x 2 р/сут). Цедекс в капсулах можно принимать независимо от еды. У детей рекомендуемая доза суспензии для приема внутрь 9 мг/кг/сут (максимум 400 мг/сут). Суспензию следует принимать за 1–2 часа до или после еды. Детям старше 10 лет с массой тела больше 45 кг препарат можно назначать в рекомендуемой для взрослых дозе.

При нарушении функции почек коррекция дозы требуется только если клиренс креатинина составляет менее 50 мл/мин.

Длительность лечения Цедексом обычно составляет от 5 до 10 дней в зависимости от степени тяжести и вида заболевания.

Применение во время беременности и лактации

Контролируемых исследований применения препарата у беременных не проводилось. Исследования на животных не выявили его повреждающего действия на течение беременности или родов, на эмбриональное или постнатальное развитие. Однако при назначении Цедекса® беременным следует сопоставлять пользу для матери и риск для плода. Цедекс® не определяется в грудном молоке у кормящих женщин, однако применять препарат у женщин в период кормления грудью следует с осторожностью.

Побочные явления: большинство нежелательных явлений, связанных с приемом Цедекса, обычно умеренно выражены и преходящие и отмечаются редко или очень редко — желудочно-кишечные расстройства, в т.ч. тошнота и рвота (3%), головная боль. Редко: диспепсия, гастрит, боль в животе, головокружение и сывороточная болезнь. Очень редко: рост *Clostridium difficile*, сочетающийся с умеренной или выраженной диареей, судороги. Очень редкие лабораторные нарушения: снижение уровня гемоглобина, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитоз, преходящее повышение активности АСТ, АЛТ и ЛДГ в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими препаратами: сведений о взаимодействии с другими препаратами до настоящего времени не получено.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Цедекс®.
2. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., М., 2007
3. С.В. Буданов. Цефтибутен (Цедекс®) - новый цефалоспорин III поколения для приема внутрь: значение в терапии бактериальных инфекций. Антибиотики и химиотерапия, 1998, No.4, стр. 33-39
4. Brismar B., Edlund C., Nord C.E. Effect of ceftibuten on the normal intestinal microflora. Infections, 1993, 21: p.p. 373-375



ООО «МСД Фармасьютикалс»

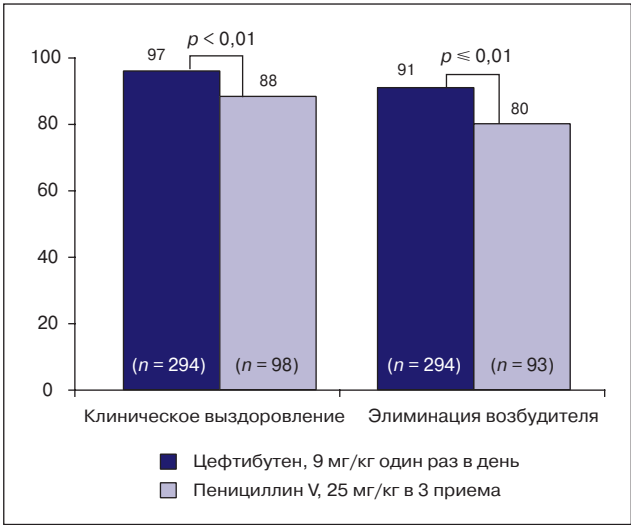
119049, Москва, ул. Павловская, 7, БЦ Павловский
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94
www.merck.com

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Таблица. Сравнительная эффективность цефтибутена при остром среднем отите у детей (по данным Mc. Linn S.E, 1993)

Антибиотик	Число больных	Эффективность, %	
		клиническая	бактериологическая
Цефтибутен	429	90–98	94
Амоксициллин/клавуланат	98	97	–
Цефаклор	106	88–97	76
Цефиксим	78	95	–

Рис. Частота клинического успеха и элиминации возбудителя после 10-дневного курса антибактериальной терапии (по данным M.E. Pichichero, 1995)



и другими антибиотиками к преимуществам первого можно отнести более удобный режим применения, лучшие отдаленные результаты лечения, хорошую переносимость [20].

К числу важных преимуществ цефтибутена, с точки зрения его переносимости, относится минимальное воздействие на кишечную микрофлору [20, 21]. Это связано с тем, что антибиотик быстро всасывается в тонком кишечнике, выводится преимущественно почками, практически не метаболизируется в печени. В толстом кишечнике цефтибутен инактивируется β-лактамазами *Bacteroides fragilis*, главным компонентом анаэробной флоры кишечника. Дegrадация антибиотика в толстом кишечнике способствует сохранности нормальной кишечной микрофлоры с минимальными разрушениями нормальных микробных биоценозов [21].

Таким образом, полученные данные характеризуют Цедекс как перспективный оральный цефалоспори́н III поколения, обладающий высокой антимикробной активностью, отличной клинической эффективностью, хорошей переносимостью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мальцева Г.С. Системная антибактериальная терапия при хроническом тонзиллите. *Российская оториноларингология*. 2009; 3 (40): 149–156.

2. Гаращенко Т.И., Богомилский М.Р. Макролиды в терапии острого тонзиллита и его осложнений у детей. Методические рекомендации. М.: РГМУ. 1999. С. 28.

3. Гаращенко Т.И., Богомилский М.Р., Шишмарева Е.В. Новые подходы к лечению обострений хронического тонзиллита у детей. *Детские инфекции*. 2004; 1.

4. Пальчун В.Т. Развитие проблемы хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2006; 6: 7–8.

5. Овчинников А.Ю., Сыркин А.Л., Габдава В.А. и др. Место антибактериальной терапии в попытке стандартизации лечения больных хроническим тонзиллитом и коморбидной миокардиопатией. *Рос. оторинолар. Прил.* 2007; 497–502.

6. Мальцева Г.С. Особенности стрептококковой инфекции при хроническом тонзиллите. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (11).

7. LaPenta D. et al. Group A streptococci efficiently invade human respiratory epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994; 91 (25): 12115–12119.

8. Lilja M., Raisanen S., Stenfors L.E. Initial events in the pathogenesis of acute tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes*. *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol.* 1998; 45 (1): 15–20.

9. Park H. S. et al. Membranous cells in nasal-associated lymphoid tissue: a portal of entry for the respiratory mucosal pathogen group A streptococcus. *J. Immunol.* 2003; 171: 2532–2537.

10. Post J.C. *Laryngoscope*. 2001; 111: 2083–2094.

11. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии. *Журн. ушн. нос. и горл. болезни*. 2002; 5: 83–91.

12. Daly K.A., Brown J.E., Lindgren B.R. et al. Epidemiology of otitis media onset by six months of age. *Pediatrics*. 1999; 103: 1158–1166.

13. Healy G.B. Otitis media and middle ear effusions. In: Ballenger J.J., Snow J.B., Ed. *Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery. 15th edition*. Baltimore: Williams &Wilkins. 1996. P. 1003–1009.

14. Bergeron M.G., Ahroheim C., Richard J.E. et al. Comparative efficacies of erythromycin–sulfisoxazole and cefaclor in acute otitis media: a double blind randomized trial. *Pediatr Infect Dis J*. 1987; 6: 654–660.

15. Chole R.A., Faddis B.T. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2002; 128: 1129–1133.

16. Raynen M.G., Zhang Y., Gorry M.C. et al. *JAMA*. 1998; 279: 296–299.

17. Jacoby G.A., Carreras I. Activities of beta-lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; 34 (5): 858–862.

18. Kusers A., Crowe S.M., Grayson M.L. et al. The use of antibiotics. *Clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs. 5th. ed*. 19. Falck G., Grahm-Hakansson E., Holm S.E. et al. *Acta. Otolaryngol.* 1999; 119 (8): 944–948.

20. Буданов С.В. Цефтибутен (Цедекс) — новый цефалоспори́н III поколения для приема внутрь: значение в терапии бактериальных инфекций. *Антибиотики и химиотерапия*. 1998; 4: 33–39.

21. Brismar B., Edlund C., Nord C.E. Effect of cefixime on the normal intestinal microflora. *Infect*. 1993; 21: 373–375.