

Т.М. ЧЕРНОВА¹, К.М.Н., С.Л. БАННОВА^{1,2}, А.Н. РЯБОВА³, Е.Н. ДЯЧЕНКО³, С.К. РУБЦОВА³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

² Консультативно-диагностический центр – Клиника СПбГПМУ

³ Детское поликлиническое отделение №41, Санкт-Петербург

ТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Выбор антибактериального препарата при гнойных осложнениях инфекционного мононуклеоза у детей в амбулаторных условиях ограничен необходимостью перорального способа введения. Проведенное клиническое наблюдение показало, что антибактериальная терапия препаратом Сумамед® сопоставима по эффективности с цефалексином, но имеет более высокий профиль безопасности. Широкий спектр антимикробного действия препарата Сумамед®, наименьшая кратность введения и длительность курса могут повышать приверженность пациентов к антибактериальной терапии.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, дети, антибактериальная терапия

Несмотря на то что в основе патогенеза инфекционного мононуклеоза лежит поражение лимфоидной ткани, немаловажную роль в течении заболевания играет вторичная инфекция. Повреждение и десквамация эпителиальных клеток нёбных и носоглоточной миндалин при проникновении вируса Эпштейна – Барр создают благоприятные условия для реактивации эндогенной бактериальной и грибковой флоры и развития осложнений (тонзиллит, аденоидит, риносинусит).

Воспалительный процесс нёбных миндалин вначале имеет катаральный или фолликулярный характер. С 3–4-го дня заболевания в лакунах появляется воспалительный экссудат (лакунарный тонзиллит). Очень часто при инфекционном мононуклеозе у детей на нёбных миндалинах появляются различной величины и характера налеты, которые могут иметь частично фибринозный характер. Острый тонзиллит характеризуется длительным течением (до 7–14 дней) [1, 2].

В проведенном в Санкт-Петербурге (2010 г.) исследовании было показано, что гнойный процесс на миндалинах при инфекционном мононуклеозе у госпитализированных детей, как правило, обусловлен наслоением транзиторной (патогенной) микрофлоры: пиогенных стрептококков (23%), синегнойной палочки (15%), золотистого стафилококка (13%), реже высеваются клебсиелла (6%) и пневмококк (5%). В то же время достаточно часто в роли этиологического фактора выступают условно-патогенные микроорганизмы – дрожжеподобные грибы (18%) и гемофильная палочка (17%), количество которых возрастает до патогенных значений в результате дисбиотических изменений на фоне Эпштейна – Барр вирусной инфекции. В 10% случаев причиной острого тонзиллита при инфекционном мононуклеозе являются бактериальные и бактериально-грибковые ассоциации [2].

Уже в ранние сроки инфекционного мононуклеоза отечная и инфильтрированная носоглоточная миндалина создает препятствие в просвете хоан, что приводит к затруднению прохождения воздушной струи через носовые ходы. Снижение воздушного потока и нарушение мукоцилиарного транспорта при аденоидите способствует застою секрета в задних отделах полости носа. В этих условиях значительно возрастает вероятность развития острого гнойного риносинусита [3].

Антибактериальная терапия не влияет на течение Эпштейна – Барр вирусной инфекции и показана только при наличии гнойных осложнений. В амбулаторных условиях выбор препарата в большинстве случаев проводится эмпирически с учетом сведений о ведущих патогенах, их чувствительности к антибиотикам, способности лекарственного средства создавать адекватные концентрации в очаге инфекции. Кроме того, в большинстве случаев для лечения на дому используются пероральные антибиотики.

В качестве стандарта лечения инфекций верхних дыхательных путей у амбулаторных детей рекомендуются аминопенициллины, высоко эффективные в отношении основных возбудителей – *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы) [4, 5]. В то же время при инфекционном мононуклеозе они могут инициировать развитие иммунокомплексного васкулита [6]. Так называемая ампициллиновая сыпь, описанная в литературе еще в 1960-х гг., возникает у 75–100% больных обычно через 5–10 дней от начала терапии ампициллином. При этом состояние ребенка может значительно ухудшаться, что требует госпитализации, а в ряде случаев назначения глюкокортикоидных гормонов [2, 7, 8].

Согласно данным Chovel-Sella A. et al. (2013), на фоне применения амоксицилина, полученного путем химической модификации 6-аминопенициллиновой кислоты на основе структуры ампицилина, у детей с инфекционным

мононуклеозом экзантема наблюдается значительно реже (29,5% случаев) [9]. Однако в инструкции к препарату инфекционный мононуклеоз указан как противопоказание [10]. Поэтому в домашних условиях при осложненной Эпштейна – Барр вирусной инфекции средством выбора являются антибиотики из группы макролидов или цефалоспоринов.

В последние годы вновь возросло внимание педиатров к макролидным антибиотикам. В литературе появились новые данные о роли атипичной патогенной микрофлоры (микоплазмы, хламидии) и золотистого стафилококка в инфекционной патологии лимфоглоточного кольца у детей, в отношении которых активны макролиды [11, 12]. Кроме того, появились сведения о наличии противовоспалительного и иммуномодулирующего эффекта макролидов, их способности разрушать структуру биопленок [13].

В отличие от других представителей группы, азитромицин при приеме внутрь характеризуется хорошей биодоступностью (38%) и способностью к созданию высоких длительно сохраняющихся концентраций в тканях (особенно небных и носоглоточной миндалин). Препарат в существенно большем количестве накапливается внутриклеточно, благодаря чему его концентрации во многих тканях организма намного превышают МПК для большинства бактериальных патогенов и обеспечивают бактерицидный эффект в отношении внутриклеточных возбудителей [14]. Кроме того, среди всех макролидов азитромицин проявляет максимальную активность в отношении *Haemophilus influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы [15]. С помощью фагоцитов препарат в большом количестве транспортируется в очаг воспаления, где происходит постепенное его высвобождение. Эффективная концентрация азитромицина в тканях сохраняется в течение 5–7 дней после последнего приема, что дает основание применять его при большинстве инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей один раз в сутки в виде коротких курсов (3–5 дней) в суммарной дозе от 30 до 60 мг/кг [16].

■ Антибактериальная терапия не влияет на течение Эпштейна – Барр вирусной инфекции и показана только при наличии гнойных осложнений. В амбулаторных условиях выбор препарата в большинстве случаев проводится эмпирически с учетом сведений о ведущих патогенах, их чувствительности к антибиотикам, способности лекарственного средства создавать адекватные концентрации в очаге инфекции

В России оригинальный препарат азитромицина зарегистрирован под названием Сумамед®. При инфекциях верхних дыхательных путей препарат назначается 1 раз в сутки детям старше 6 мес. в виде суспензии для приема внутрь, детям старше 3 лет в виде суспензии и таблеток, детям стар-

ше 12 лет с массой тела свыше 45 кг – в виде таблеток и капсул [17].

Поскольку все данные об эффективности и безопасности азитромицина получены при исследовании оригинального препарата, именно он использовался в клиническом наблюдении по сравнению с различными видами антибактериальной терапии бактериальных осложнений при инфекционном мононуклеозе у детей.

Цель исследования – изучить современные особенности микробного пейзажа слизистой оболочки зева и сравнить эффективность азитромицина и цефалексина при лечении детей с острым инфекционным мононуклеозом в амбулаторных условиях.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В открытом рандомизированном проспективном клиническом наблюдении в параллельных группах приняли участие 65 амбулаторных пациентов (31 мальчик и 34 девочки) в возрасте от 3 до 16 лет (в среднем $6,6 \pm 4,18$ лет) с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз Эпштейна – Барр вирусной этиологии». Диагноз устанавливали на основании характерных клинических проявлений (лихорадка, симптомы интоксикации, острый тонзиллит, острый аденоидит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) и лабораторных данных (наличие IgM к вирусу Эпштейна – Барр в венозной крови).

Критериями включения пациентов в исследование являлись: температура тела $\geq 37,5$ °С; наличие симптомов интоксикации (головная боль, недомогание, снижение аппетита и т. д.); жалобы на боль в горле, затруднение носового дыхания, «храпящее» дыхание, увеличение размеров шейных лимфатических узлов; отсутствие антибактериальной терапии до включения пациента в наблюдение; способность пациента/родителей адекватно оценивать состояние и выраженность симптомов.

К критериям исключения относились: развитие осложнений, непереносимость препарата, отказ пациента или родителей от дальнейшего участия в наблюдении, развитие нежелательных явлений.

Все пациенты получали стандартную терапию, которая включала препараты человеческого рекомбинантного интерферона-альфа-2b, антибактериальные средства, промывание слизистых зева и полости носа физиологическим раствором поваренной соли или морской воды, топические деконгестанты. По показаниям назначались жаропонижающие (парацетамол, ибупрофен), гепатопротекторы растительного происхождения.

Методом случайной выборки были сформированы 2 группы наблюдения. Пациенты 1-й группы (42 человека) в качестве антибактериального препарата получали препарат Сумамед® в зависимости от возраста в виде суспензии (10 мг/кг массы тела в сутки 3 дня или 10 мг/кг массы тела в первый день и 5 мг/кг массы тела в последующие 4 дня) или капсул (500 мг) однократно в течение 3 дней или 500 мг в первый день и 250 мг в последующие 4 дня. Пациентам 2-й группы (23 человека) назначался цефалексин в суточной

дозе 25–50 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 3 приема. Длительность антибактериальной терапии составила 7 дней.

Обе группы сформированы однородно по возрасту (средний возраст – $6,4 \pm 4,68$ лет и $6,7 \pm 4,52$ лет в 1-й и 2-й группах соответственно), полу (20 мальчиков и 23 девочки в 1-й группе и 11 мальчиков и 12 девочек во 2-й группе) и начальным клиническим проявлениям, что допускает проведение сравнительной оценки результатов наблюдения и определения достоверности результатов. Размер выборки был достаточным для формирования выводов.

Осмотр проводился ежедневно до окончания курса антибактериальной терапии и включал: сбор и анализ анамнеза болезни, субъективную оценку пациентом выраженности симптомов (симптомы интоксикации, боль в горле), объективную оценку врачом наличия и выраженности симптомов (фарингоскопия, характер выделений из носовых ходов). Выраженность симптомов оценивали по 4-балльной шкале, где: 0 – отсутствие симптома, 1 – слабая выраженность симптома, 2 – умеренная выраженность симптома, 3 – сильная выраженность симптома. Все результаты фиксировали в индивидуальной регистрационной карте (ИРК).

Эффективность терапии определяли по срокам уменьшения выраженности и полного исчезновения изучаемых клинических проявлений, наличия и тяжести осложнений инфекционного мононуклеоза. Критериями оценки эффективности являлись: выздоровление – полное исчезновение симптомов заболевания, улучшение – значительное уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания, отсутствие эффекта – отсутствие положительной динамики, прогрессирование симптомов заболевания.

На протяжении всего наблюдения проводился мониторинг нежелательных явлений, при возникновении которых применение препаратов могло быть прекращено.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel 2010. Для параметрических переменных определяли среднее значение показателя по группе пациентов (M), стандартного отклонения (s). Различия средних величин считались достоверным при уровне значимости $p < 0,05$, соответствующим достоверной вероятности 0,95 и более.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Причиной обращения в поликлинику у всех больных явились повышение температуры тела до $37,5–39,9$ °C (в среднем $38,7 \pm 0,78$ °C), наличие симптомов интоксикации (общее недомогание, снижение аппетита, головная боль), увеличение шейных лимфатических узлов до 3–4 см. На затруднение носового дыхания жаловались 95,4% больных, «храпящее» дыхание наблюдалось в 81,5% случаев, боль в горле отмечалась у 52,3% детей, пастозность век/лица – у 29,2%. При фарингоскопии у всех пациентов выявлялись яркая гиперемия слизистой оболочки зева, увеличение небных миндалин II–III степени (в т. ч. у 43,3% за счет отека, в

38,5% случаев с разрыхлением слизистой оболочки), гнойный выпот в лакунах или наложения на миндалинах фибринозного характера.

При первичном осмотре частота и выраженность начальных клинических проявлений инфекционного мононуклеоза статистически не различалась в обеих группах (табл. 1). Так, выраженность боли в горле на момент обращения пациенты обеих групп оценивали в среднем на $3,8 \pm 0,78$ балла и $3,9 \pm 0,86$ балла соответственно, затруднение носового дыхания – на $4,1 \pm 0,96$ балла и $4,2 \pm 0,85$ балла соответственно. Аналогичные результаты были получены при фарингоскопии: выраженность гиперемии составила в среднем $4,9 \pm 0,30$ балла и $4,8 \pm 0,46$ балла, а небные миндалины были увеличены до $2,4 \pm 0,40$ степени и $2,3 \pm 0,53$ степени соответственно ($p > 0,05$). Гнойный выпот в лакунах с одинаковой частотой наблюдался в обеих группах (80,9 и 86,6% соответственно), в остальных случаях – фибринозные наложения на поверхности миндалин. Таким образом, на момент обращения группы были сопоставимы не только по основным демографическим, но и по клиническим признакам.

Уже при повторном осмотре через сутки от начала антибактериальной терапии у детей обеих групп наблюдалось снижение температуры тела (в среднем до $37,9 \pm 0,62$ °C в 1-й группе и $38,0 \pm 0,74$ °C во 2-й группе), уменьшение выраженности симптомов интоксикации, практически в 2 раза уменьшилась выраженность боли в горле (до $1,9 \pm 0,61$ балла в 1-й группе и $1,8 \pm 0,55$ балла во 2-й группе).

В дальнейшем у всех больных отмечалась отчетливая положительная динамика: уменьшение симптомов интоксикации и болевого синдрома в горле, значительное улучшение носового дыхания и фарингоскопической картины. Так, уже через 5–6 дней от начала антибактериальной терапии у всех пациентов отсутствовали жалобы на боль в горле, к 7–8-му дню наблюдения во всех случаях завершилось очищение от гнойного выпота (фибринозных наложений) и

Таблица 1. Частота (%) и выраженность (баллы, M±s) начальных клинических проявлений инфекционного мононуклеоза в наблюдаемых группах

Симптомы	Сумамед®	Цефалексин
Температура тела	100% $38,7 \pm 0,79$	100% $38,8 \pm 0,94$
Симптомы интоксикации	100%	100%
Боль в горле	57,1% $3,8 \pm 0,78$	52,2% $3,9 \pm 0,86$
Затруднение носового дыхания	100% $4,1 \pm 0,96$	100% $4,2 \pm 0,85$
«Храпящее» дыхание	100%	100%
Гиперемия зева	100% $4,9 \pm 0,30$	100% $4,8 \pm 0,46$
Увеличение размеров небных Миндалин	100% $2,4 \pm 0,40$	100% $2,3 \pm 0,53$
«Разрыхленность» миндалин	33,3%	30,4%
Гнойный выпот в лакунах (фибринозные наложения)	80,9% (19,1%)	86,6% (13,4%)

восстановление слизистой оболочки нёбных миндалин, к 10–14-му дню наблюдения полностью нормализовался цвет слизистых зева.

Анализ динамики клинических проявлений показал, что продолжительность основных симптомов инфекционного мононуклеоза и фарингоскопических признаков воспалительного процесса в зеве достоверно не зависели от применяемого антибактериального препарата (табл. 2).

Среди наблюдаемых нами детей с инфекционным мононуклеозом, получавших системные антибиотики с широким спектром антимикробного действия, ни в одном случае не отмечалось бактериальной суперинфекции со стороны слизистых оболочек носовых ходов и придаточных пазух.

Анализ результатов бактериологического исследования отделяемого со слизистой оболочки нёбных миндалин и задней стенки глотки до начала антибактериальной терапии показал, что в настоящее время произошли изменения этиологической структуры острых гнойных тонзиллитов, осложняющих течение Эпштейна – Барр вирусной инфекции. На современном этапе наиболее частым возбудителем являлся *Staphylococcus aureus* (32%), который высевался в патогенных значениях (10^5 – 10^8 КОЕ/мл), реже выявлялся *Streptococcus pneumoniae* (18%), тогда как *Streptococcus pyogenes* (4%) и *Haemophilus influenzae* (3%) не относились к причинно-значимым патогенам (рис. 1). Высокая частота выявления дрожжеподобных грибов (18%), возможно, обусловлена иммуносупрессивным действием вируса Эпштейна – Барр.

При повторном обследовании, проведенном через 10 дней от начала антибиотикотерапии, у всех пациентов наблюдалась полная санация слизистых зева от патогенных возбудителей, у 20% обследованных детей обнаружена условно-патогенная флора: *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, непатогенные нейссерии и *Staphylococcus aureus*, степень обсемененности которым снизилась до условно-патогенных значений (10^2 – 10^3 КОЕ/мл).

Мониторинг нежелательных явлений показал, что на фоне терапии цефалексином у 2 детей (8,7%) отмечался кашицеобразный стул, у 1 ребенка (4,3%) на 7-й день от нача-

Рисунок 1. Микробный пейзаж слизистой оболочки зева у наблюдаемых детей с инфекционным мононуклеозом

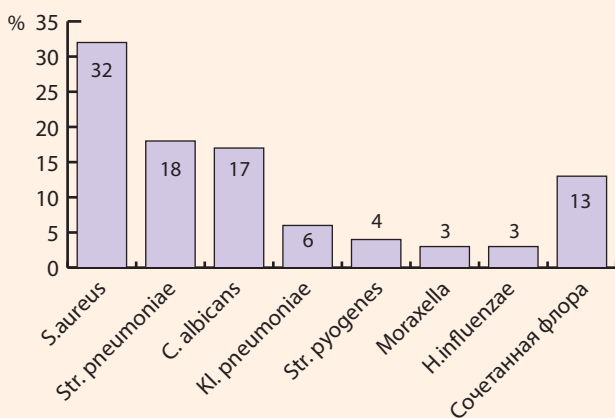


Таблица 2. Средняя продолжительность симптомов инфекционного мононуклеоза в наблюдаемых группах (дни, $M \pm s$)

Симптомы	Сумамед®	Цефалексин
Лихорадка	3,1 ± 1,50	4,9 ± 2,21
Симптомы интоксикации	3,4 ± 1,45	5,4 ± 2,50
Боль в горле	3,9 ± 1,76	4,6 ± 1,97
Затруднение носового дыхания	7,4 ± 2,52	7,6 ± 2,81
«Храпящее» дыхание	6,4 ± 2,21	6,8 ± 2,38
Гиперемия зева	10,6 ± 2,48	11,0 ± 2,70
Увеличение миндалин	8,4 ± 2,19	8,2 ± 2,00
Разрыхленность миндалин	3,2 ± 0,89	4,8 ± 1,21
Гнойный выпот в лакунах (фибринозные наложения)	4,9 ± 1,29	5,3 ± 1,77
- P > 0,05		

ла лечения появилась необильная пятнисто-папулезная сыпь, которая быстро купировалась после приема антигистаминных средств. В то же время в группе детей, получавших препарат Сумамед®, нежелательных явлений не выявлено.

Хорошая переносимость в совокупности с выраженным клиническим эффектом и удобством применения (один раз в сутки, короткий курс) объясняют высокую комплаентность препарата Сумамед®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное клиническое наблюдение показало, что в настоящее время произошли изменения в этиологической структуре гнойных тонзиллитов, осложняющих течение Эпштейна – Барр вирусной инфекции: доминирующими патогенами являются золотистый стафилококк и пневмококк, тогда как пиогенные стрептококки и гемофильная палочка не являются значимыми причинами бактериальных процессов в зеве у детей с инфекционным мононуклеозом.

Продолжительность основных симптомов инфекционного мононуклеоза и фарингоскопических признаков воспалительного процесса в зеве достоверно не отличаются при терапии азитромицином (Сумамед®) и цефалексином. Поэтому при прочих равных условиях для лечения в амбулаторных условиях рационально использовать Сумамед®, который, в отличие от цефалоспоринов, не только имеет меньшую кратность и длительность применения, но и активен в отношении внутриклеточных возбудителей (микоплазм и хламидий).

Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат Сумамед® для лечения бактериальных осложнений при инфекционном мононуклеозе у детей. Применение препарата с широким спектром действия и высоким профилем безопасности позволяет повысить приверженность пациентов к терапии в амбулаторных условиях.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.