

# Антибиотикорезистентность и современная стратегия антибактериальной терапии

Н.В. Орлова<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>, [vrach315@yandex.ru](mailto:vrach315@yandex.ru)

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 18

## Резюме

Антибиотикорезистентность является серьезной проблемой здравоохранения. Применение новых лекарственных форм антибиотиков должно соответствовать стратегии рационального использования противомикробных препаратов, которая включает комплекс мер для стационаров и амбулаторной сети, направленных на сохранение эффективности существующих антибиотиков. Принципы стратегии по применению антимикробных/антибактериальных препаратов следующие: исключение необоснованного назначения антибиотиков, приоритет назначения препаратов на основе идентификации бактериального агента и его чувствительности к антибиотику в сравнении с эмпирическим назначением, учет данных по региональной антибиотикорезистентности, применение принципа минимальной достаточности в отношении выбора препарата (доза, выбор пути введения, безопасность и продолжительность курса лечения). В статье на примере систем здравоохранения разных стран приводится оценка эффективности применения стратегии рационального использования противомикробных препаратов. Обсуждается проблема необоснованного применения антибиотиков при лечении COVID-19. Новыми инновационными формами антибиотиков являются диспергируемые таблетки. Амоксициллин ЭКСПРЕСС и Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС являются антибиотиками с улучшенными фармакокинетическими свойствами в форме диспергируемых таблеток, которые зарекомендовали свою безопасность и эффективность против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Проведен анализ эффективности терапии заболеваний, обусловленных бета-гемолитическим стрептококком группы А, с применением 2 форм препарата (Амоксициллин и Амоксициллин + Клавулановая кислота). Приведен клинический случай применения второй формы препарата в виде диспергируемых таблеток, который подтверждает эффективность лекарственного средства в терапии острого стрептококкового тонзиллита.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, диспергируемые формы антибиотиков, тонзиллит, амоксициллин, клавулановая кислота, бета-гемолитический стрептококк группы А

**Для цитирования:** Орлова Н.В. Антибиотикорезистентность и современная стратегия антибактериальной терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(8):89–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-89-97>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Antibiotic resistance and modern strategy of antibacterial therapy

Natalia V. Orlova<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>, [vrach315@yandex.ru](mailto:vrach315@yandex.ru)

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> Research Institute for Systems Biology and Medicine; 18, Nauchnyi Proezd, Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Antibiotic resistance is a serious health problem. The use of new dosage forms of antibiotics should comply with the strategy of rational use of antimicrobials, which includes a set of measures for hospitals and outpatient network aimed at preserving the effectiveness of existing antibiotics. The principles of the strategy for the use of antimicrobial/antibacterial drugs: the exclusion of unjustified prescribing of antibiotics, the priority of prescribing drugs based on the identification of the bacterial agent and its sensitivity to the antibiotic in comparison with empirical prescribing, taking into account data on regional antibiotic resistance, the application of the principle of minimum sufficiency in relation to the choice of the drug – its dose, the choice of route of administration, safety and duration of treatment. The article uses the example of healthcare systems in different countries to assess the effectiveness of the strategy of rational use of antimicrobials. The problem of unjustified use of antibiotics in the treatment of COVID-19 is discussed. New innovative forms of antibiotics are dispersible tablets. Amoxicillin EXPRESS and Amoxicillin + Clavulanic Acid EXPRESS are antibiotics with improved pharmacokinetic properties in the form of dispersible tablets that have proven their safety and effectiveness against many gram-positive and gram-negative microorganisms. The analysis of the effectiveness of therapy of diseases caused by beta-hemolytic streptococcus group A, with the use of two forms: Amoxicillin and Amoxicillin + Clavulanic acid. A clinical case of the use of Amoxicillin + Clavulanic acid EXPRESS in the form of dispersible tablets is presented, which confirms the effectiveness of this drug in the treatment of acute streptococcal tonsillitis.

**Keywords:** antibiotic resistance, dispersible forms of antibiotics, tonsillitis, amoxicillin, clavulanic acid, beta-hemolytic streptococcus of group A

**For citation:** Orlova N.V. Antibiotic resistance and modern strategy of antibacterial therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(4):89–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-89-97>.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Антибактериальные препараты являются важнейшим открытием XX в., которое позволило спасти миллионы жизней. Ошибки в их применении привели к развитию устойчивости бактерий к антибиотикам. По мнению ВОЗ антибиотикорезистентность (АР) является одной из самых серьезных проблем здравоохранения во всем мире [1]. Согласно отчету Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), около 2 млн случаев заболеваний сопровождается множественной лекарственной устойчивостью микроорганизмов, что только в США ежегодно приводит к 23000 летальных исходов [2]. J.P. Burnham et al. провели дополнительную переоценку обусловленной множественной АР смертности в США и получили более значительные цифры: по их данным за 2018 г. погибли 150000 чел. [3]. Прогнозируется, что если не изменить ситуацию с антибиотикорезистентностью, то к 2050 г. ежегодная смертность, связанная с устойчивостью микроорганизмов к противомикробным препаратам, может составить 10 млн пациентов [4].

## СТРАТЕГИЯ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В США были разработаны специальные программы по рациональному использованию противомикробных препаратов, которые включают комплекс мер для стационаров и амбулаторий и направлены на сохранение эффективности существующих антибиотиков [5]. Мероприятия по борьбе с АР включают минимизацию неадекватного использования антибиотиков, в т. ч. их необоснованное назначение или использование нерациональных схем. На примере 7000 пациентов было доказано, что длительность антипсевдомонадной бета-лактаманной терапии пропорциональна риску развития устойчивости к ней [6]. Это доказывает необходимость оптимизации длительности лечебного курса антибиотикотерапии, направленной на сокращение его продолжительности с сохранением эффективности [7].

Важным этапом борьбы с АР является взаимодействие лечащего врача с врачом-микробиологом для максимально быстрой идентификации микроорганизмов и определения их чувствительности к антибиотикам, что приводит к значительному сокращению продолжительности курса антибиотикотерапии. В исследовании, проведенном S. Dupaway et al., определение назальной ПЦР на бактериальные возбудители позволило сократить продолжительность антимикробной терапии ванкомицином у пациентов с пневмонией с 49 до 18 ч [8]. Выявление при ПЦР респираторных вирусов в качестве причины пневмонии позволяет прекратить эмпирическую антибиотикотерапию как нецелесообразную [9]. В амбулаторных условиях

разработка, внедрение и использование специфических тестов на инфекционный возбудитель также могли бы значительно рационализировать использование противомикробных препаратов. На сегодняшний день диагностика инфекций верхних дыхательных путей с использованием экспресс-тестов на антиген для стрептококка группы А и гриппоподобных заболеваний привели к улучшению назначения и общему сокращению ненужного использования противомикробных препаратов [10–15].

Еще одним эффективным инструментом в борьбе с необоснованным назначением антибиотиков является составление руководящих рекомендаций по их назначению. Такие рекомендации наряду с инструкциями по назначению антибиотиков должны включать заполнение врачом различной отчетной документации: ежемесячные отчеты о назначении антибиотиков, показания к антибиотикотерапии у каждого пациента, информирование пациентов о рисках антибиотиков, согласование назначения лекарств (необходимость совместной подписи), обучение пациентов, контроль на уровне выдачи препаратов в аптечной сети. Считается, что использование единой электронной медицинской карты в системе здравоохранения и медицинских приложений на мобильных устройствах может значительно упростить эффективность этих мероприятий [16]. Исследование, проведенное M.J. Hansen et al. на примере работы 117 клиник неотложной помощи и амбулаторных центров, показало, что применение подобных рекомендаций приводит к снижению неадекватного назначения противомикробных препаратов [17].

Для улучшения результатов рационального использования противомикробных препаратов стратегия по контролю за их назначением должна включать постоянное обучение врачей, подотчетное обоснование назначения, взаимодействие с аптеками и сравнительную оценку частоты назначения антибиотиков между коллегами [9].

Важной составляющей рациональной антибиотикотерапии является оценка возможных аллергических реакций, в первую очередь, на бета-лактамы, которой подвержены менее 1% пациентов [18]. Альтернативные противомикробные препараты, используемые вместо бета-лактамов, как правило, обладают большей токсичностью, повышенной стоимостью и более широким спектром действия, что может привести к неблагоприятным исходам для пациентов и значительной резистентности к противомикробным препаратам [19]. Необходимо проведение документированной оценки наличия аллергии на пенициллин. Исследования показывают, что при проведении соответствующего обследования во многих случаях аллергия не подтверждается. Безопасным и эффективным обследованием, как показало ретроспективное обсервационное исследование в Университете Эмори, является прямая пероральная провокация амоксициллином [20]. Аналогичные результаты были получены в исследовании 46 пациентов, проведенном

J.A. Trubiano et al. Считалось, что больные имели аллергию на пенициллин низкого риска (т. е. неизвестная аллергия >10 лет назад, нежелательное явление или детская сыпь). При дополнительном обследовании 100% пациентов перенесли пероральную провокацию, и впоследствии их аллергия на пенициллин была снята [21].

Анализ назначения противомикробных препаратов в Великобритании во время пандемии COVID-19 выявил увеличение числа назначений антибиотиков в марте 2020 г., которое потом значительно снизилось [22]. Исследование Z. Karami et al. выявило, что при поступлении в стационар бактериальные коинфекции у больных COVID-19 встречаются редко, в то время как эмпирическое применение антибиотиков широко распространено. Был сделан вывод о том, что в лечении пациентов с COVID-19 следует воздержаться от эмпирической антибиотикотерапии. Это может значительно сократить текущее чрезмерное использование антибиотиков во время пандемии COVID-19 [23]. T.M. Rawson et al. установили, что частота коинфекции бактериальными или грибковыми инфекциями определяется только у 8% пациентов с COVID-19, при этом 72% этих пациентов получали курс антибиотикотерапии (эмпирический широкий спектр) [24]. В Германии также было проведено ретроспективное когортное исследование по изучению частоты бактериальных коинфекций и использования противомикробных препаратов у пациентов с COVID-19. Было выявлено, что у 140 пациентов наиболее часто используемой схемой антибиотикотерапии был ампициллин/сульбактам (41,5%) со средней продолжительностью приема в количестве 6 дней (диапазон 1–13). Также было выявлено широкое использование макролидных антибиотиков, что не соответствовало местным рекомендациям по применению антибиотиков [25]. При этом по наблюдению исследователей отмечалась низкая распространенность атипичных организмов у пациентов с COVID-19 [26]. Таким образом, принципы рационального использования противомикробных препаратов и антибиотиков являются оправданными во время пандемии, т. к. чрезмерное использование противомикробных препаратов увеличивает риск возникновения полирезистентных внутрибольничных вторичных инфекций, которые связаны с неблагоприятными клиническими исходами [27].

## АМОКСИЦИЛЛИН И АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ

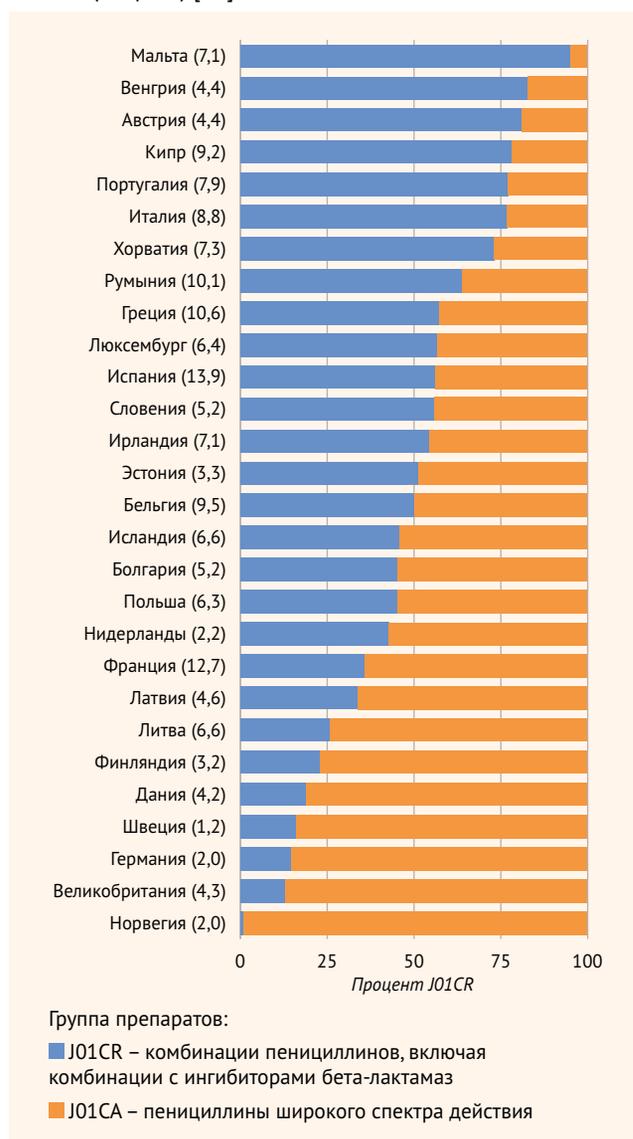
Стрептококковый тонзиллит является распространенным заболеванием и при отсутствии адекватного лечения приводит к катастрофическим осложнениям. В исследовании, включившем 310 детей с тяжелым тонзиллитом в возрасте 5–15 лет из амбулаторного отделения объединенного военного госпиталя Мардан, было проведено лечение коамоксиклавом и бензилпенициллином. Оба препарата показали схожий профиль эффективности и безопасности при лечении тяжелого стрептококкового тонзиллита у детей [28].

Амоксициллин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, обладающий активностью против многих грамположительных и грамотрицательных микро-

организмов, включая *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, стрептококки группы А, В, С и G, *Haemophilus influenzae*. К сожалению, препарат разрушается бета-лактамазами, которые могут вырабатываться некоторыми бактериями, что делает их устойчивыми к амоксициллину. Таким образом, спектр активности незащищенного амоксициллина не охватывает микроорганизмы, продуцирующие данные ферменты. Экспрессия пенициллиназ, приводящая к резистентности к амоксициллину, является как врожденной, так и приобретенной. Клавулановая кислота эффективно «блокирует» только β-лактамазы класса А. Большинство β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) происходят из этого класса, что указывает на то, что клавулановая кислота стабильна по отношению к этим ферментам, поэтому она обычно используется для выявления *in vitro* бактерий, продуцирующих БЛРС.

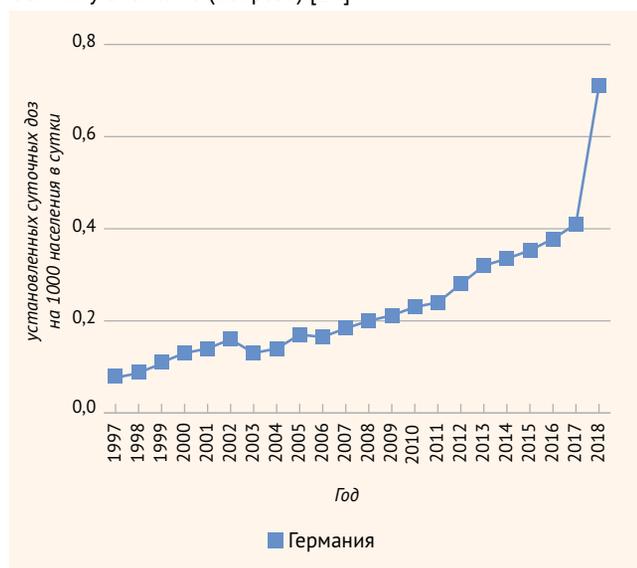
● **Рисунок 1.** Потребление аминопенициллинов и комбинаций пенициллин-β-лактамазы в различных европейских странах в 2017 г. (адаптировано) [29]

● **Figure 1.** Intake levels of aminopenicillins and penicillin-β-lactamase combinations in various European countries in 2017 (adapted) [29]



● **Рисунок 2.** Увеличение использования амоксициллина-клавулановой кислоты с течением времени в Германии (адаптировано) [29]

● **Figure 2.** Expansion of amoxicillin-clavulanic acid use in Germany over time (adapted) [29]



Применение амоксициллина и клавулановой кислоты во многих странах намного превышает использование только амоксициллина. На *рис. 1* показано сравнительное использование аминопенициллинов в разных странах (главным образом амоксициллина) и комбинаций пенициллин- $\beta$ -лактамазы (в особенности амоксициллин-клавулановой кислоты) [29]. Многие страны потребляют в 2 раза больше комбинированного антибиотика.

В некоторых странах потребление амоксициллина и клавулановой кислоты неуклонно растет. На примере Германии можно наблюдать прогрессивный рост потребления комбинации этих препаратов, начиная с 1997 г. (*рис. 2*) [29].

Таким образом, во многих странах сочетание амоксициллин + клавулановая кислота используется чаще, чем только амоксициллин, хотя в некоторых клинических сценариях и географических регионах оно требуется гораздо реже. Использование любого из препаратов следует подвергать сомнению при большинстве клинических синдромов: по возможности необходимо проводить тщательное микробиологическое исследование и пытаться отсрочить назначение у пациентов с нетяжелыми проявлениями клинических синдромов, которые, вероятно, имеют вирусное происхождение или представляют собой только инфекцию слизистых оболочек (например, инфекции нижних мочевыводящих путей). Амоксициллин без клавулановой кислоты имеет меньше побочных эффектов и может быть назначен в более высоких пероральных дозах [30].

Выбор между амоксициллином и его комбинацией с клавулановой кислотой должен основываться на принципах стратегии по применению антимикробных/антибактериальных препаратов: исключение необоснованного назначения антибиотиков, приоритет назначения препаратов на основе идентификации бактериального агента и его чувствительности к антибиотику в сравнении

с эмпирическим назначением, учет данных по региональной антибиотикорезистентности, применение принципа минимальной достаточности в отношении выбора препарата (доза, выбор пути введения, безопасность и продолжительность курса лечения).

Доступность различных соотношений комбинаций антибактериальных средств зависит от географического региона, также зачастую требуется больше данных для обоснованного выбора таких соотношений. Для достижения достаточного воздействия амоксициллина и высокой концентрации клавулановой кислоты оптимальным режимом является введение более узкого соотношения препаратов 3 раза в день (обычно 4:1, поскольку комбинация 2:1 недоступна во многих регионах). Если врач хочет снизить дозу лекарственного лечения пациента, назначая амоксициллин-клавулановую кислоту только 2 раза в день, а не 3 или 4 раза, то можно использовать более широкое соотношение (например, 7:1), чтобы повысить эффективность амоксициллина и снизить токсичность клавулановой кислоты. К тому же необходимо отметить, что сегодня для лечения доступны новые инновационные формы антибиотиков.

Наиболее значимые достоинства антибактериальных препаратов в диспергируемой форме – отсутствие разрушения в желудке и максимальное всасывание в верхних отделах тонкого кишечника, что обеспечивает более высокие концентрации в крови и минимизирует воздействие на микрофлору кишечника [31]. На примере таблеток амоксициллина, можно видеть, что диспергируемые лекарственные формы характеризуются высокой биодоступностью, а создаваемые ими в крови концентрации практически не отличаются от таковых при внутривенном введении препарата [32]. Применение диспергируемой таблетки амоксициллина позволяет получить пик концентрации препарата в крови через час после приема. Амоксициллин в капсулах давал пик концентрации на треть ниже, и наблюдался он на 30 мин позже. Соответственно этому площадь под кривой концентрации для диспергируемых таблеток амоксициллина была существенно больше (18,9–19,3 мкг/мл $\cdot$ ч по сравнению с 15,7 мкг/мл $\cdot$ ч) [33].

Преимущества инновационной лекарственной формы диспергируемых таблеток амоксициллина:

1. Полное всасывание без потерь в кишечнике: эффект равен внутривенному введению антибиотика. Микросферы защищают препарат от агрессивной среды желудка, пища не влияет на абсорбцию.

2. Клинические преимущества: высокие концентрации в очаге инфекции, преодоление резистентности.

3. Высокая комплаентность, существенно лучшая переносимость, хорошие органолептические свойства, удобство растворенных форм в применении у маленьких детей и пожилых людей.

4. По сравнению с суспензией (UNICEF 2011), нет проблем со стабильностью, исключены ошибки в приготовлении и дозировании при применении у детей [31, 34–37].

Диспергируемые таблетки амоксициллина и амоксициллина/клавуланата на российском рынке представлены, в частности, препаратами Амоксициллин ЭКСПРЕСС

и Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. Амоксициллин ЭКСПРЕСС – антибиотик с улучшенными фармакокинетическими свойствами в форме диспергируемых таблеток. Признан взаимозаменяемым оригинальному препарату. Основные преимущества лекарственной формы диспергируемых таблеток:

- Высокая абсорбция амоксициллина по сравнению с капсулами.
- Эффективность антимикробных препаратов в форме диспергируемых таблеток при нетяжелых формах заболевания сопоставима с эффективностью внутримышечных препаратов.
- Снижение остаточных количеств антибиотика в кишечнике уменьшает влияние на естественную микрофлору ЖКТ.
- Удобство применения: нет необходимости в проглатывании крупных таблеток целиком, возможность применения у пациентов с затрудненным глотанием, снижение риска ошибок дозирования по сравнению с пероральными суспензиями, что особенно важно при лечении детей.

Показания к применению препарата Амоксициллин ЭКСПРЕСС: острый бактериальный синусит, острый средний отит, острый стрептококковый тонзиллит и фарингит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, острый цистит, бессимптомная бактериурия во время беременности, острый пиелонефрит, тиф и паратиф, дентальный абсцесс с воспалением подкожной клетчатки, инфекции протезированных суставов, болезнь Лайма, профилактика бактериального эндокардита при хирургических процедурах в ротовой полости и верхних дыхательных путях. Препарат представлен в 4 дозировках: 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг, что позволяет применять его в детском возрасте и при разной тяжести инфекционного процесса. Поскольку у пожилых людей может наблюдаться снижение почечной функции, для данной категории пациентов необходимо с осторожностью подбирать дозу и периодически контролировать функцию почек.

Амоксициллин ЭКСПРЕСС полностью диссоциирует в водном растворе, быстро и хорошо всасывается после приема внутрь. Биодоступность через 1–2 ч после приема достигает максимальной концентрации в плазме, мокроте, бронхиальном секрете, синовиальной жидкости. Терапевтические концентрации амоксициллина поддерживаются в плазме в течение 8 ч после перорального приема. Биодоступность антимикробных препаратов в форме диспергируемых таблеток при нетяжелых формах заболевания сопоставима с биодоступностью внутримышечных препаратов [38]. Антимикробные препараты в форме диспергируемых таблеток оказывают минимальное воздействие на микрофлору кишечника и обеспечивают хорошую переносимость лечения [31]. Форма однодозовых диспергируемых таблеток удобна в применении у людей с затрудненным глотанием. Приятный фруктовый вкус и растворимая форма облегчают применение детьми, препарат позволяет подобрать оптимальную дозу в зависимости от массы тела.

Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС – антибиотик с улучшенными фармацевтическими свой-

ствами в форме диспергируемых таблеток, включающий 2 компонента: амоксициллин (полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, обладающий активностью против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов) и клавулановую кислоту (ингибитор бета-лактамаз, структурно родственной пенициллинам, обладает способностью инактивировать широкий спектр бета-лактамаз, обнаруженных у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспорином).

Клавулановая кислота обладает достаточной эффективностью в отношении плазмидных бета-лактамаз, которые чаще всего обуславливают резистентность бактерий, и не эффективна в отношении хромосомных бета-лактамаз 1-го типа, которые не ингибируются клавулановой кислотой. Присутствие клавулановой кислоты в препарате Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС защищает амоксициллин от разрушения ферментами (бета-лактамазами), что позволяет расширить антибактериальный спектр амоксициллина.

Показания к применению комбинированного препарата: инфекции дыхательных путей, в т. ч. и ЛОР-органов (рецидивирующий тонзиллит, синусит, средний отит, вызываемые *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), инфекции нижних дыхательных путей (обострения хронического бронхита, долевая пневмония и бронхопневмония, вызываемые *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus*), инфекции костей и суставов, инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительной флорой, инфекции мочеполовой сферы.

Препарат обладает следующими терапевтическими эффектами:

- Признан взаимозаменяемым оригинальному препарату в форме диспергируемых таблеток. В производстве препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС используется высококачественная испанская субстанция, идентичная субстанции оригинального препарата.
- Удобство применения: возможность растворения таблетки перед применением, наличие 4 дозировок, в т. ч. детских.
- Форма диспергируемых таблеток характеризуется высокой абсорбцией, что обеспечивает высокие концентрации препарата в крови.
- Эффективность диспергируемых таблеток в случае нетяжелых форм заболеваний сопоставима с эффективностью внутримышечных препаратов.
- Благоприятный профиль безопасности: минимальное воздействие на микрофлору кишечника, снижение риска ошибок дозирования по сравнению с пероральными суспензиями при применении у детей.

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс выпускается в четырех дозировках: 125 мг + 31,25 мг, 250 мг + 62,5 мг, 500 мг + 125 мг, 875 мг + 125 мг.

Острый стрептококковый тонзиллит и острый стрептококковый фарингит являются заболеваниями, при которых применение АБ является обязательным. Это обусловлено высоким риском развития осложнений: перитонзиллярный и ретрофарингеальный абсцессы, гнойный шейный лимфаденит, развитие стрептококк-ассоциированных

заболеваний (острая ревматическая лихорадка и гломерулонефрит).  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А высоко чувствителен к  $\beta$ -лактамам антибиотикам. Курс терапии острого фарингита/тонзилита амоксициллином 500 мг 2-3 раза в сутки у взрослых и 50 мг/кг/сут в 2 приема, но не более 1000 мг в сутки, внутрь у детей, в течение 10 дней. При рецидивирующем течении рекомендовано использовать амоксициллин/клавуланат [39, 40].

Длительное время считалось, что применение парентеральных форм антибиотиков более эффективно в сравнении с пероральными. Однако S.G. Rothrock et al. на основании исследования по анализу лечения пневмококковой инфекции у 511 детей пришли к выводу, что частота возникновения серьезных бактериальных инфекций и менингита не отличается в группах детей, получавших антибиотики *per os* или парентерально, т. е. клиническая эффективность антибиотиков в этих формах была сопоставимой [41].

A.W. Rimoin et al. при оценке эффективности применения амоксициллина/клавуланата *per os* и цефтриаксона для лечения острого среднего отита у детей не выявили преимущества парентеральных форм [42].

Диспергируемые лекарственные формы, рекомендованные ВОЗ и UNICEF по состоянию на 2011 г.: Амоксициллин, Амоксициллин/клавуланат, Цефиксим, Джозамицин, Доксициклин [43].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка О., 19 лет, обратилась за медицинской помощью, вызвала врача на дом по поводу жалоб на сильные боли в горле, повышение температуры до 38,8°C, слабость. Анамнез заболевания: считает себя больной около суток, вышеперечисленные жалобы появились за день до обращения. От температуры и боли в горле приняла таблетки нурофена и стрепсилс. Потери вкуса и обоняния не было. Утром в платной медицинской лаборатории сдала мазок из зева на OSOM Strep A Test (антиген стрептококка А) и экспресс-анализ на COVID-19. Результаты анализов были положительными.

Эпидемиологический анамнез: за границу в последние 10 мес. не выезжала, в семье в течении 2 нед. COVID-19 болели отец и сестра. По месту учебы контактировала со студентами, заболевшими COVID-19. Применяла средства индивидуальной защиты. За 5 мес. была до обращения была вакцинирована «Спутник V». В анамнезе имеет частые простуды, 1–2 раза в год болеет острым тонзиллитом. Вредных привычек нет. Хронических сопутствующих заболеваний нет. При осмотре состояние было относительно удовлетворительное. Температура тела составляла 38,5°C, кожные покровы чистые, бледные, отеков нет. Язык обложен белым налетом. При осмотре глотки небные миндалины гиперемизированные, гипертрофированные (2-я степень), отечные, инъецированные, покрыты желтовато-белым налетом, также была отмечена гиперемия и инфильтрация небных дужек. Налет рыхлый, пористый, с поверхности миндалин легко удалялся шпателем без кровотечения. Задняя стенка глотки отеч-

ная, гиперемизированная, покрыта зернистыми высыпаниями (рис. 3). Подчелюстные лимфатические узлы увеличены до 0,8 см, умеренно болезненные, умеренно плотные, смещаемые, не спаянные друг с другом и с окружающими тканями. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД – 18 в мин, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии – 97%, тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, ЧСС – 75 в мин, АД – 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, размеры печени не увеличены, пальпация безболезненная, симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Дизурических нарушений нет. Стул ежедневный, оформленный. По результатам контрольного экспресс-теста из носо- и ротоглотки на COVID-19, ПНК SARS-CoV-2 оказался положительным. Результаты обследования: сатурация 98%. Был поставлен диагноз: COVID-19, легкое течение, острый стрептококковый тонзиллит.

Было назначено следующее лечение COVID-19: постельный режим, фавипиравир (прием по схеме: 1600 мг 2 раза в сутки в 1-й день и далее по 600 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней), ИФН- $\alpha$  интраназально. Учитывая признаки тонзиллита, положительный тест на стрептококк А и неоднократный тонзиллит в анамнезе, пациентке был назначен антибактериальный препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в дозировке 500 мг/125 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней. При повышении температуры выше 38,5°C был рекомендован прием парацетамола, полоскание горла раствором фурацилина, орошение горла антисептическим средством и обильное питье.

В последующие дни больной осуществлялся контроль самочувствия по телефону, свое состояние пациентка расценивала как удовлетворительное, боли в горле уменьшились, температура тела сохранялась еще 3 дня в пределе 37,2°C, далее нормализовалась.

На 10-й день после обращения в поликлинику был проведен осмотр врачом общей практики: состояние было удовлетворительное, температура тела составила 36,7°C. Дыхание через нос свободное, при осмотре глотки отмечались розовые слизистые, единичный точечный белый налет на небных миндалинах (рис. 4), подчелюстные лимфатические узлы в размере 0,5 см, безболезненные. По другим органам патологии нет: дыхание в легких везикулярное, ЧДД – 16 в мин, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии составило 98%.

Был проведен забор контрольного мазка из носо- и ротоглотки с последующим анализом: при 2-кратном исследовании на SARS-CoV-2 ПНК не был обнаружен. Больная была выписана на учебу.

В клиническом течении заболевания обращает на себя внимание развитие острого тонзиллита на фоне COVID-19. При осмотре глотки была выявлена картина, соответствующая острому тонзиллиту бактериального генеза. Симптом боли в горле довольно часто встречается у пациентов с COVID-19. При этом в случае поражения небных миндалин в локальном статусе имеет место их покраснение и отечность, характерный белый налет, который является признаком бактериальной инфекции, для

● **Рисунок 3.** Глотка пациентки О. до лечения  
● **Figure 3.** The pharynx of patient O. before treatment



вирусных инфекций не характерен. Одним из осложнений COVID-19 является присоединение бактериальной инфекции. Наиболее часто среди сопутствующей коинфекции COVID-19 выделяют такие возбудители, как *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*. Важным фактором диагностики в данном клиническом случае явились результаты экспресс-теста на стрептококк А.

Определение инфекционного возбудителя является важным диагностическим методом в ведении пациента с тонзиллитом. Существующие методы диагностики, к сожалению, имеют свои недостатки. Культуральный метод занимает несколько дней и не позволяет дифференцировать активную инфекцию от носительства. Экспресс-диагностика А-стрептококкового антигена в мазках из зева дает возможность получить быстрый результат в течение 15–20 мин, но несмотря на высокую специфичность (95–100%), она характеризуется сравнительно низкой чувствительностью (60–80%), т. е. возможен ложноотрицательный результат. БГСА чувствителен к  $\beta$ -лактамам антибиотикам. Однако в последние годы при лечении тонзиллитов, вызванных БГСА, отмечается отсутствие эффекта пенициллинотерапии в 25–30%. Вероятной причиной считается гидролиз пенициллина специфическими ферментами ( $\beta$ -лактамазами), которые продуцируются копатогенами (золотистым стафилококком, гемофильной палочкой и др.), присутствующими в глубоких тканях миндалин. При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирую-

● **Рисунок 4.** Глотка пациентки О. после лечения  
● **Figure 4.** The pharynx of patient O. after treatment



щими  $\beta$ -лактамазы, достаточно высока. Приведенный клинический случай демонстрирует эффективность применения курса лечения ингибиторзащищенными пенициллинами (амоксциллин/клавуланат) при хроническом рецидивирующем тонзиллите.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антибиотикорезистентность является серьезной проблемой здравоохранения. Применение новых лекарственных форм антибиотиков должно соответствовать стратегии рационального использования противомикробных препаратов, которая включает комплекс мер для стационаров и амбулаторной сети, направленных на сохранение эффективности существующих антибиотиков. Амоксициллин ЭКСПРЕСС и Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС – антибиотики с улучшенными фармакокинетическими свойствами в форме диспергируемых таблеток, которые применяются против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Выбор между Амоксициллином и его комбинацией с Клавулановой кислотой должен основываться на принципах стратегии по применению антимикробных/антибактериальных препаратов: исключение необоснованного назначения антибиотиков, приоритет назначения препаратов на основе идентификации бактериального агента и его чувствительности к антибиотику в сравнении с эмпирическим назначением.



Поступила / Received 02.03.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2022  
Принята в печать / Accepted 14.03.2022

## Список литературы / References

1. Hargreaves S., Nellums L. (eds.) *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report*. Switzerland: World Health Organization; 2018. 268 p. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/searo/amr/global-antimicrobial-resistance-surveillance-system---glass-report-early-implementation-2017-2018.pdf?sfvrsn=7e629fec\\_6](https://www.who.int/docs/default-source/searo/amr/global-antimicrobial-resistance-surveillance-system---glass-report-early-implementation-2017-2018.pdf?sfvrsn=7e629fec_6).
2. Bell B., Bell M., Bowen A., Braden C., Brandt M., Brown A. et al. *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013*. Washington: U.S. Department of Health and Human Services; 2013. 114 p. Available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
3. Burnham J.P., Olsen M.A., Kollef M.H. Re-estimating annual deaths due to multidrug-resistant organism infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(1):112–113. <http://doi.org/10.1017/ice.2018.304>.
4. O'Neill J. *Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations*. UK; 2014. Available at: <https://amr-review.org/sites/default/>

- files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\_1.pdf.
- Barlam T.F., Cosgrove S.E., Abbo L.M., MacDougall C., Schuetz A.N., Septimus E.J. et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51–e77. <http://doi.org/10.1093/cid/ciw118>.
  - Teshome B.F., Vouri S.M., Hampton N., Kollef M.H., Micek S.T. Duration of exposure to antipseudomonal beta-lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. *Pharmacotherapy*. 2019;39(5):261–270. <http://doi.org/10.1002/phar.2201>.
  - Fernandez-Lazaro C.I., Brown K.A., Langford B.J., Daneman N., Garber G., Schwartz K.L. Late-career Physicians Prescribe Longer Courses of Antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2019;69(9):1467–1475. <http://doi.org/10.1093/cid/ciy1130>.
  - Dunaway S., Orwig K.W., Arbogast Z.Q., Myers Z.L., Sizemore J.A., Giancola S.E. Evaluation of a pharmacy-driven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance protocol in pneumonia. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(3):526–532. <http://doi.org/10.1007/s11096-018-0647-3>.
  - Cole K.A., Rivard K.R., Dumkow L.E. Antimicrobial Stewardship Interventions to Combat Antibiotic Resistance: An Update on Targeted Strategies. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(10):33. <http://doi.org/10.1007/s11908-019-0689-2>.
  - Demoré B., Tebano G., Gravoulet J., Wilcke C., Ruspini E., Birgé J. et al. Rapid antigen test use for the management of group A streptococcal pharyngitis in community pharmacies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(9):1637–1645. <http://doi.org/10.1007/s10096-018-3293-8>.
  - Joseph P., Godofsky E. Outpatient Antibiotic Stewardship: A Growing Frontier-Combining Myxovirus Resistance Protein A With Other Biomarkers to Improve Antibiotic Use. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(2):ofy024. <http://doi.org/10.1093/ofid/ofy024>.
  - Keske Ş., Ergönül Ö., Tutucu F., Karaaslan D., Palaoglu E., Can F. The rapid diagnosis of viral respiratory tract infections and its impact on antimicrobial stewardship programs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(4):779–783. <http://doi.org/10.1007/s10096-017-3174-6>.
  - Schuetz P., Wirz Y., Sager R., Christ-Crain M., Stolz D., Tamm M. et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD007498. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007498.pub3>.
  - Taymaz T., Ergönül Ö., Kebapcı A., Okyay R. Significance of the detection of influenza and other respiratory viruses for antibiotic stewardship: Lessons from the post-pandemic period. *Int J Infect Dis*. 2018;77:53–56. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.10.003>.
  - Teratani Y., Hagiya H., Koyama T., Ohshima A., Zamami Y., Tatebe Y. et al. Association between rapid antigen detection tests and antibiotics for acute pharyngitis in Japan: A retrospective observational study. *J Infect Chemother*. 2019;25(4):267–272. <http://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.12.005>.
  - Fralick M., Haj R., Hirpara D., Wong K., Muller M., Matukas L. et al. Can a smartphone app improve medical trainees' knowledge of antibiotics? *Int J Med Educ*. 2017;8:416–420. <http://doi.org/10.5116/ijme.5a11.8422>.
  - Hansen M.J., Carson P.J., Leedahl D.D., Leedahl N.D. Failure of a Best Practice Alert to Reduce Antibiotic Prescribing Rates for Acute Sinusitis Across an Integrated Health System in the Midwest. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(2):154–159. <http://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.2.154>.
  - Evaluation and diagnosis of penicillin allergy for healthcare professionals. Centers for Disease Control and Prevention, 2017; Available at: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/clinicians/Penicillin-Allergy.html>
  - Blumenthal K.G., Ryan E.E., Li Y., Lee H., Kuhlen J.L., Shenoy E.S. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):329–336. <http://doi.org/10.1093/cid/cix794>.
  - Kuruville M., Shih J., Patel K., Scanlon N. Direct oral amoxicillin challenge without preliminary skin testing in adult patients with allergy and at low risk with reported penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(1):57–61. <http://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4184>.
  - Trubiano J.A., Smibert O., Douglas A., Devchand M., Lambros B., Holmes N.E. et al. The Safety and Efficacy of an Oral Penicillin Challenge Program in Cancer Patients: A Multicenter Pilot Study. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(12):ofy306. <http://doi.org/10.1093/ofid/ofy306>.
  - Rezel-Potts E., L'Esperance V., Gulliford M.C. Antimicrobial stewardship in the UK during the COVID-19 pandemic: a population-based cohort study and interrupted time-series analysis. *Br J Gen Pract*. 2021;71(706):e331–e338. <http://doi.org/10.3399/bjgp.2020.1051>.
  - Karami Z., Knoop B.T., Dofferhoff A.S.M., Blaauw M.J.T., Janssen N.A., van Apeldoorn M. et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(2):102–110. <http://doi.org/10.1080/23744235.2020.1859672>.
  - Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459–2468. <http://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.
  - Rothe K., Feihl S., Schneider J., Wallnöfer F., Würst M., Lukas M. et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(4):859–869. <http://doi.org/10.1007/s10096-020-04063-8>.
  - Kim D., Quinn J., Pinsky B., Shah N.H., Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA*. 2020;323(20):2085–2086. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>.
  - Sticchi C., Alberti M., Artioli S., Assensi M., Baldelli I., Battistini A. et al. Regional point prevalence study of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals in Liguria, Italy. *J Hosp Infect*. 2018;99(1):8–16. <http://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.12.008>.
  - Akram S., Khan M.A., Rehman A., Usman shah H.B., Abbas A. Comparison of Intravenous Co-amoxiclav and Benzyl Penicillin in Children with Severe Streptococcal Tonsillitis. *J Islamabad Med Dental College*. 2020;9(2):82–87. <http://doi.org/10.35787/jimdc.v9i2.489>.
  - Huttner A., Bielicki J., Clements M.N., Frimodt-Møller N., Müller A.E., Paccaud J.P., Mouton R.W. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):871–879. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.028>. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31811919.
  - Livermore D.M. Determinants of the activity of beta-lactamase inhibitor combinations. *J Antimicrob Chemother*. 1993;31(Suppl\_A):9–21. [http://doi.org/10.1093/jac/31.suppl\\_a.9](http://doi.org/10.1093/jac/31.suppl_a.9).
  - Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(6):4–5. Режим доступа: [http://antimicrob.net/wp-content/uploads/16\\_S.V.Yakovlev\\_E.V.Dovgan\\_Asppekty\\_yeffektivnosti\\_antibiotikov\\_Spravochnik\\_poliklinicheskogo\\_vracha\\_6\\_2014.pdf](http://antimicrob.net/wp-content/uploads/16_S.V.Yakovlev_E.V.Dovgan_Asppekty_yeffektivnosti_antibiotikov_Spravochnik_poliklinicheskogo_vracha_6_2014.pdf).
  - Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты Антибиотик Эффикаси. *Справочник Поликлинического Врача*. 2014;(6):4–5. (In Russ.) Available at: [http://antimicrob.net/wp-content/uploads/16\\_S.V.Yakovlev\\_E.V.Dovgan\\_Asppekty\\_yeffektivnosti\\_antibiotikov\\_Spravochnik\\_poliklinicheskogo\\_vracha\\_6\\_2014.pdf](http://antimicrob.net/wp-content/uploads/16_S.V.Yakovlev_E.V.Dovgan_Asppekty_yeffektivnosti_antibiotikov_Spravochnik_poliklinicheskogo_vracha_6_2014.pdf).
  - Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. (ред.) *Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские практические рекомендации*. М.: Пре100 Принт; 2016. 144 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/antib.pdf>.
  - Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. (eds.). *Strategy and tactics for the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Eurasian practical recommendations*. Moscow: Pre100 Print; 2016. 144 p. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/antib.pdf>.
  - Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Проблема антибактериальной резистентности при инфекциях ЛОР-органов: возможно ли решение? *РМЖ*. 2016;(4):212–216. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Problema\\_antibakterialnyy\\_resistentnosti\\_pri\\_infekciyah\\_LOR-organov\\_vozmogno\\_li\\_reshenie](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Problema_antibakterialnyy_resistentnosti_pri_infekciyah_LOR-organov_vozmogno_li_reshenie).
  - Svistushkin V.M., Mustafaev D.M. The problem of antibacterial resistance in infections of ENT organs: is a solution possible? *RMJ*. 2016;(4):212–216. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Problema\\_antibakterialnyy\\_resistentnosti\\_pri\\_infekciyah\\_LOR-organov\\_vozmogno\\_li\\_reshenie](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Problema_antibakterialnyy_resistentnosti_pri_infekciyah_LOR-organov_vozmogno_li_reshenie).
  - Moczarnik J., Berger D.J., Noxon J.O., LeVine D.N., Lin Z., Coetzee J.F., Mochel J.P. Relative Oral Bioavailability of Two Amoxicillin-Clavulanic Acid Formulations in Healthy Dogs: A Pilot Study. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2019;55(1):14–22. <http://doi.org/10.5326/JAANA-MS-6872>.
  - Карпов О.И. Флемоклав солютаб – новая лекарственная форма амоксицилина/клавуланата в лечении синусита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2006;15(4):74–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9312869>.
  - Карпов О.И. Флемоклав солютаб – новая лекарственная форма амоксицилина/клавуланата в лечении синусита. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2006;15(4):74–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9312869>.
  - Гучев И.А., Козлов Р.С. Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксицилина/клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование. *Пульмонология*. 2008;(2):73–80. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11571138>.
  - Guचेv I.A., Kozlov R.S. Safety and efficacy of different drug forms of amoxicillin/clavulanic acid in treatment of lower respiratory tract infections in adults: an open prospective randomized trial. *Pulmonologiya*. 2008;(2):73–80. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11571138>.
  - Яковлев С.В. *Рациональное применение антибиотиков в амбулаторной практике*. М.: Фармпроект; 2017. 108 с. Режим доступа: [http://antimicrob.net/wp-content/uploads/Alliance\\_workbook\\_2017c.pdf](http://antimicrob.net/wp-content/uploads/Alliance_workbook_2017c.pdf).
  - Яковлев С.В. *Rational use of antibiotics in outpatient practice*. Moscow: Farmprosvet; 2017. 108 p. (In Russ.) Available at: [http://antimicrob.net/wp-content/uploads/Alliance\\_workbook\\_2017c.pdf](http://antimicrob.net/wp-content/uploads/Alliance_workbook_2017c.pdf).
  - Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3–4):81–91. <http://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.

- Zyryanov S.K., Baibulatova E.A. The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(3–4):81–91. (In Russ.) <http://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
39. Гирина А.А., Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Леписева И.В., Заплатников А.Л. Острые бактериальные инфекции верхних отделов органов дыхания: принципы стартовой этиотропной терапии (согласованная позиция педиатров и оториноларингологов). *Лечащий врач*. 2022;1(25):30–34. <http://doi.org/10.51793/OS.2022.25.1.005>.
- Girina A.A., Karпова E.P., Tulupov D.A., Lepiseva I.V., Zaplatnikov A.L. Acute bacterial infections of the upper respiratory tract: principles of starting etiotropic therapy (agreed position of pediatricians and otorhinolaryngologists). *Lechaschi Vrach*. 2022;1(25):30–34. (In Russ.) <http://doi.org/10.51793/OS.2022.25.1.005>.
40. Дайхес Н.А., Баранова А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Козлов Р.С., Поляков Д.П. и др. *Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402776263/>.
- Daykhes N.A., Baranova A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Kozlov R.S., Polyakov D.P. *Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis): clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402776263/>.
41. Rothrock S.G., Green S.M., Harper M.B., Clark M.C., McIlmail D.P., Bachur R. Parenteral vs oral antibiotics in the prevention of serious bacterial infections in children with Streptococcus pneumoniae occult bacteremia: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 1998;5(6):599–606. <http://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1998.tb02468.x>.
42. Rimoin A.W., Hoff N.A., Fischer Walker C.L., Hamza H.S., Vince A., Rahman N.A. et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily amoxicillin versus intramuscular benzathine penicillin G in low-resource settings: a randomized controlled trial. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50(6):535–542. <http://doi.org/10.1177/0009922810394838>.
43. *Pocket book of hospital care for children*. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: World Health Organization; 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154447>.

### Информация об авторе:

**Орлова Наталья Васильевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший аналитик аналитического отдела, Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 18; vrach315@yandex.ru

### Information about the author:

**Natalia V. Orlova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Faculty Therapy Department of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovi tyanov St., Moscow, 117997, Russia; Senior Analyst, Analytical Department, Research Institute for Systems Biology and Medicine; 18, Nauchnyi Proezd, Moscow, 117997, Russia; vrach315@yandex.ru