

Амоксициллин + клавулановая кислота: современные аспекты применения при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов у детей

И.А.Дронов¹, Д.П.Поляков²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБУ Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России. 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2

Антимикробная резистентность – существенная проблема, снижающая возможности применения aminopenicillins в клинической практике. В статье рассматриваются особенности фармакологического действия и доказательная эффективность ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин + клавулановая кислота), особенности их применения в практике лечения респираторных инфекций и педиатрической практике.

Ключевые слова: резистентность, лечение респираторных инфекций у детей, амоксициллин + клавулановая кислота, Амоксиклав.

✉dronov@yandex.ru

Для цитирования: Дронов ИА, Поляков ДП. Амоксициллин + клавулановая кислота: современные аспекты применения при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов у детей. *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. (Прил.). 2015; с. 39–42.*

Amoxicillin + clavulanic acid: modern aspects of respiratory tract infections and upper respiratory tract in children

I.A. Dronov¹, D.P. Poliakov²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia d. 8, str. 1;

²Research and Clinical Center of otorhinolaryngology. 123182, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 30, corp. 2

Antimicrobial resistance is a significant problem, which reduces the possibility of applying aminopenicillins in clinical practice. The article discusses the features of the pharmacological action and efficacy evidence ingibitorozaschisbennyh aminopenicillins (amoxicillin + clavulanic acid), particularly their use in the practice of the treatment of respiratory infections in children.

Key words: resistance, treatment of respiratory infections in children, amoxicillin + clavulanic acid, Amoxiclav.

✉dronov@yandex.ru

For citation: Dronov IA, Poliakov DP. Amoxicillin + clavulanic acid: modern aspects of respiratory tract infections and upper respiratory tract in children. *Consilium Medicum. Respiratory organs diseases. (Suppl.). 2015; p. 39–42.*

Амоксициллин + клавулановая кислота (амоксициллин/клавуланат, ко-амоксиклав) – комбинация полусинтетического аминопенициллина и ингибитора β-лактамаз (ингибиторозащищенный аминопенициллин). Данный препарат применяется в медицине с конца 1970-х годов. В настоящее время в научной литературе представлено около 3,5 тыс. публикаций, касающихся этого антибиотика, в том числе более 700 рандомизированных клинических исследований [1].

Амоксициллин – полусинтетический антибиотик из класса пенициллинов, производный другого препарата – ампициллина, вместе с которым составляет подкласс аминопенициллинов. Механизм действия аминопенициллинов (как и у всех других β-лактамов) связан с нарушением синтеза клеточной стенки бактерий, что приводит к бактерицидному эффекту. Аминопенициллины активны в отношении многих грамположительных бактерий: стрептококков (в том числе *Streptococcus pneumoniae*), энтерококков, пенициллинчувствительных стафилококков, коринебактерий и листерий. Препараты также активны в отношении ряда грамотрицательных бактерий – нейссерий, гемофильной палочки, хеликобактеров, некоторых представителей семейства кишечных. К аминопенициллинам чувствительны многие анаэробные бактерии, а также спирохеты и актиномицеты. Спектр антибактериального действия амоксициллина и ампициллина не имеет отличий, однако амоксициллин обладает существенно лучшей биодоступностью (75–90% против 20–40%), что обус-

печивает более высокие и стабильные концентрации в крови и тканях. Важно отметить, что биодоступность амоксициллина не зависит от приема пищи, тогда как у ампициллина она существенно снижается при одновременном приеме пищи [2, 3].

Резистентность бактерий к аминопенициллинам и пути ее преодоления

Существенной проблемой, снижающей возможности применения аминопенициллинов, является формирование резистентности к ним у многих возбудителей инфекций. Потеря чувствительности к аминопенициллинам может быть обусловлена разными механизмами, среди которых наибольшее значение имеет продукция бактериями ферментов – β-лактамаз, разрушающих β-лактамы антибиотиков [2, 4]. В последние годы аминопенициллины фактически утратили свое значение в терапии инфекционных заболеваний, вызванных стафилококками и бактериями семейства кишечных, подавляющее большинство штаммов которых продуцируют β-лактамазы. Определенную проблему представляет рост в последние годы резистентности гемофильной палочки к амоксициллину, который в подавляющем большинстве случаев также обусловлен продукцией β-лактамаз [2].

Преодоление резистентности бактерий, связанное с продукцией β-лактамаз, во многих случаях возможно путем использования комбинации пенициллинов или цефалоспоринов с ингибиторами β-лактамаз – клавулановой кислотой, сульбактом, тазобактом и др. По химиче-

скому строению данные вещества тоже являются β-лактамами, которые не имеют или имеют незначительную антимикробную активность, но обладают повышенным средством к β-лактамазам бактерий и, разрушаясь от их воздействия, защищают от разрушения антибиотик. В результате комбинации с ингибитором β-лактамаз восстанавливается активность β-лактаманного антибиотика в отношении штаммов с резистентностью, связанной с продукцией β-лактамаз, – метициллинчувствительных стафилококков, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, многих бактерий семейства кишечных и ряда других. Однако, кроме того, комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой приобретает активность в отношении некоторых бактерий, которые за счет стабильной продукции β-лактамаз обладают первичной резистентностью к аминопенициллинам, в частности *Klebsiella* spp. и *Bacteroides* spp. [2–5].

Наиболее частыми показаниями для применения ко-амоксиклава у детей являются инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов:

- стрептококковый тонзиллофарингит – при рецидивах заболевания и у пациентов, получавших антибиотики в последние 3 мес;
- острый средний отит (ОСО) – при неэффективности стартовой терапии амоксициллином и у лиц, принимавших антибиотики в последние 3 мес; при изначально тяжелом и/или осложненном течении;
- бактериальный риносинусит – при неэффективности стартовой терапии амоксициллином и у больных, получавших антибиотики в последние 3 мес, при изначально тяжелом и/или осложненном течении;
- внебольничная пневмония (ВП) – при подозрении на микстинфекцию и в случае инфекции, вызванной гемофильной палочкой (продуцирующей β-лактамазы), бактериями семейства кишечных;
- хронический бронхит в стадии обострения (при выявлении чувствительных к препарату возбудителей) [2, 3].

Наибольшая доля публикаций по ко-амоксиклаву относится к применению препарата у детей с инфекциями дыхательных путей и ЛОР-органов. Однако накопление клинических данных и постоянно изменяющаяся ситуация с резистентностью возбудителей инфекции к антибактериальным препаратам ставят перед специалистами практического здравоохранения новые вопросы по режиму применения ко-амоксиклава и прежде всего: какое должно быть соотношение амоксициллина и клавулановой кислоты в препарате и какая оптимальная кратность применения препарата в сутки?

В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрировано несколько лекарственных форм амоксициллина и клавулановой кислоты разных производителей. Парентеральная форма препарата представляет собой порошок для приготовления инъекционного раствора (вводится внутривенно) только с одним соотношением амоксициллина и клавулановой кислоты – 5:1. В то же время представленные на российском фармацевтическом рынке пероральные формы препарата (таблетки, покрытые оболочкой, растворимые таблетки, порошок для приготовления пероральной суспензии) имеют принципиально разные соотношения амоксициллина и клавулановой кислоты – 2:1; 4:1; 7:1; 14:1 и 16:1. При этом инструкции по медицинскому применению и клинические рекомендации допускают деление суточной дозы препарата на 2 или 3 приема [6]. В связи с этим перед практическими врачами встают вопросы – препарат с каким соотношением выбрать и как лучше разделить суточную дозу для данного пациента. Правильные ответы на эти вопросы базируются на данных по активности препарата против возбудителей инфекций, его фармакокинетики и безопасности.

Согласно существующим рекомендациям доза препаратов, содержащих амоксициллин и клавулановую кислоту, рассчитывается по амоксициллину и варьирует в широких пределах – от 20 до 90 мг/кг в сутки. Условно используемые в педиатрической практике дозы амоксициллина можно разделить на «низкие» (до 40 мг/кг в сутки), «средние» (40–60 мг/кг в сутки) и «высокие» (более 60 мг/кг в сутки). При этом нужно учитывать, что в инструкциях большинства препаратов указано, что максимальная допустимая суточная доза клавулановой кислоты составляет 10 мг/кг (в отдельном случае – 15 мг/кг). Соответственно, при назначении ко-амоксиклава очень важно, чтобы доза амоксициллина была достаточно эффективной, но при этом доза клавулановой кислоты не превышала допустимых значений.

При стрептококковом тонзиллофарингите препаратами выбора становятся пенициллин и амоксициллин, поскольку β-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*) не только лишен способности продуцировать β-лактамазы, но и не имеет других механизмов резистентности к β-лактаманым антибиотикам. Однако эффективность при применении пенициллина достигается не всегда, что может быть обусловлено разными причинами, но в первую очередь продукцией β-лактамаз ко-патогенными бактериями полости рта (стафилококки, анаэробы), что приводит к разрушению пенициллина. В связи с этим у больных с рецидивирующим тонзиллофарингитом или получавших антибиотики в последние 3 мес рекомендуется использование ингибиторозащищенных пенициллинов или цефалоспоринов [7–8]. В научной литературе представлен целый ряд исследований, показавших высокую эффективность ко-амоксиклава при стрептококковом тонзиллофарингите у детей. В частности, в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), включавшем детей 4–16 лет, было показано, что ко-амоксиклав (в дозе 40 мг/кг в сутки в расчете на амоксициллин, разделенной на 4 приема, в течение 10 дней) значительно эффективнее пенициллина (в дозе 40 мг/кг в сутки, разделенной на 4 приема, в течение 10 дней) [9]. В другом РКИ было показано, что у детей 2–14 лет с рецидивирующим тонзиллофарингитом ко-амоксиклав (в дозе 20–40 мг/кг в сутки в расчете на амоксициллин, разделенной на 3 приема, в течение 10 дней) превосходит по клинической и микробиологической результативности пенициллин (в дозе 40–60 мг/кг, разделенной на 3 приема, в сутки в течение 10 дней) [10]. Таким образом, при стрептококковом тонзиллофарингите возможно эффективное применение «средних» и даже «низких» доз ко-амоксиклава (соотношение компонентов 4:1 и 2:1).

Препаратом выбора при ОСО и бактериальном риносинусите у детей является амоксициллин, который практически всегда активен в отношении пневмококка и в большинстве случаев действенен в отношении гемофильной палочки, которые являются основными бактериальными возбудителями данных заболеваний. Применение ко-амоксиклава рекомендуется при неэффективности стартовой терапии амоксициллином и у пациентов, получавших антибиотики в последние 3 мес. В отношении *S. pneumoniae* ингибиторозащищенные аминопенициллины не имеют преимуществ перед амоксициллином, но в отличие от него активны в отношении продуцирующих β-лактамазы штаммов *H. influenzae*, а также *M. catarrhalis*, которая нередко вызывает ОСО и бактериальный риносинусит у детей [2, 7].

Результаты исследований

На сегодняшний день в научной литературе представлено более 100 РКИ, в которых была оценена эффективность ко-амоксиклава при ОСО у детей. Следует отметить, что в большинстве исследований препарат

применялся в дозе 40–45 мг/кг в сутки в расчете на амоксициллин, разделенный на 3 приема [1]. В обзорном исследовании было показано, что у детей с ОСО ко-амоксилав превосходит по эффективности цефалоспорины II–III поколения и макролиды [11]. Большой интерес представляет недавно опубликованное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включавшее 84 ребенка с ОСО в возрасте от 6 мес до 15 лет. Дети в основной группе получали ко-амоксилав (в дозе 40 мг/кг в сутки по амоксициллину в течение 7 дней), а в контрольной группе – плацебо. Оценивались не только клиническая эффективность, но и длительность сохранения выпота в полости среднего уха. Установлено, в основной группе исчезновение выпота происходило существенно быстрее: через 2,7 нед против 4,7 нед в контрольной группе ($p=0,02$) [12]. Данное исследование демонстрирует высокую эффективность использования ко-амоксилава в «средних» дозах при ОСО у детей. Результативность ко-амоксилава у пациентов с бактериальным риносинуситом также была показана в ряде доказательных исследований [13].

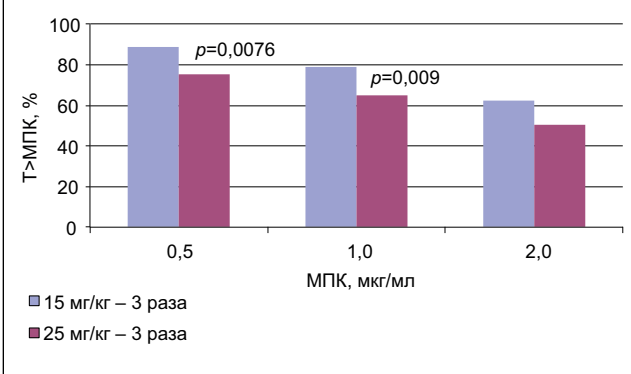
При ВП у детей, вызванной типичными бактериями (прежде всего *S. pneumoniae*), в качестве препарата выбора рассматривается амоксициллин.

Применение ко-амоксилава рекомендуется при подозрении на микстинфекцию и в случае инфекции, вызванной гемофильной палочкой (продуцирующей β -лактамазы) и бактериями семейства кишечных. Эффективность ко-амоксилава в терапии ВП у детей была установлена в ряде доказательных клинических исследований [14]. В частности, показано, что ко-амоксилав высокоэффективен в виде ступенчатой терапии при тяжелой ВП у детей: вначале препарат применяли внутривенно, а после улучшения – перорально [15, 16].

Наиболее важной для практической педиатрии является проблема выбора дозы ко-амоксилава (равно как и амоксициллина) при пневмококковых инфекциях. Резистентность *S. pneumoniae* к β -лактамам антибиотикам связана с модификацией мишени действия для препаратов – так называемого «пенициллин-связывающего белка», что приводит к повышению минимальной подавляющей концентрации (МПК) для антибиотиков и снижению их результативности. Амоксициллин, парентеральные цефалоспорины III–V поколений и карбапенемы сохраняют активность в отношении пенициллинрезистентных штаммов пневмококка. Однако для получения надежного клинического эффекта считается целесообразным применение «высоких» доз амоксициллина (до 80–90 мг/кг в сутки) [2]. Касательно ко-амоксилава это возможно при использовании форм с соотношением компонентов 14:1 и 16:1. В то же время по результатам проведенного в 2006–2009 гг. в нашей стране исследования ПеГАС-III резистентность (в том числе умеренная) к пенициллину наблюдалась у 11,2% штаммов пневмококка, тогда как к амоксициллину и ко-амоксилаву отмечалась только умеренная резистентность у 0,4% штаммов [17]. Эти данные свидетельствуют о том, что в нашей стране на сегодняшний день нет оснований для широкого применения высоких доз амоксициллина и форм ко-амоксилава со значительным содержанием амоксициллина. Необходимо отметить, что, по данным зарубежных исследований, частота резистентности пневмококка к амоксициллину также многократно ниже, чем к пенициллину [18,19].

Таким образом, в настоящее время в России в большинстве случаев для лечения респираторных инфекций (ОСО, бактериальный риносинусит, пневмония) у детей сохраняется возможность использования ко-амоксилава в «средней» дозе – 40–45 мг/кг в сутки (в расчете на амоксициллин). Применение «высоких» доз препарата может быть целесообразно только в слу-

Среднее значение $T > \text{МПК}$ в отношении пневмококка при использовании амоксициллина у детей с пневмонией.



чае риска инфекции, вызванной резистентным к амоксициллину штаммом *S. pneumoniae*, прежде всего у детей в образовательных учреждениях с круглосуточным пребыванием.

Согласно клиническим рекомендациям и инструкциям по применению суточную дозу ко-амоксилава в пероральной форме рекомендуется разделить на 2 или 3 раза в сутки. Важным практическим вопросом становится выбор оптимального разделения суточной дозы препарата. Эффективность и безопасность амоксициллина и ко-амоксилава при ОСО в случаях разделения суточной дозы на 1–2 или 3 приема были рассмотрены в Кохрановском систематическом обзоре. По данным метаанализа 6 доказательных исследований, не было обнаружено достоверных различий в действенности и безопасности сравниваемых режимов применения препарата [20]. В то же время необходимо учитывать, что предиктором эффективности всех β -лактамов антибиотиков является показатель $T > \text{МПК}$ – время между приемами препарата (T), когда его концентрация в крови выше МПК для возбудителя. Если данный показатель превышает 40%, наблюдается надежный клинический эффект, когда показатель превышает 50% – максимальный. Показано, что суточная доза амоксициллина и амоксициллина/клавуланата, разделенная на 3 приема (каждые 8 ч), обеспечивает достоверно больший показатель $T > \text{МПК}$ для пневмококка, чем аналогичная суточная доза, разделенная на 2 приема (каждые 12 ч) [21]. Экспериментальные исследования показали, что показатель $T > \text{МПК}$ был существенно выше в случае разделения одинаковой суточной дозы ко-амоксилава на 3 приема, а не на 2 [22]. В рандомизированном исследовании у детей в возрасте от 3 мес до 5 лет с пневмонией, получавших суспензию амоксициллина, было показано: показатель $T > \text{МПК}$ в отношении пневмококка был достоверно выше при применении дозы препарата 45 мг/кг в сутки, разделенной на 3 приема, чем при использовании дозы 50 мг/кг в сутки, разделенной на 2 приема (см. рисунок) [23].

Указанные исследования показывают, что сокращение кратности применения амоксициллина повышает риск снижения эффективности терапии. Стоит отметить, что в американских рекомендациях по лечению ВП у детей пневмококковой этиологии предлагаются 2 режима использования амоксициллина: 45 мг/кг в сутки в 3 приема или 90 мг/кг в сутки в 2 приема [24].

В целом обзор научной литературы, посвященный применению ко-амоксилава у детей с инфекциями дыхательных путей и ЛОР-органов, позволяет сделать следующие выводы:

- препарат занимает важное место в лечении указанных инфекций;
- в настоящее время в России в большинстве случаев сохраняется возможность применения ко-амоксилава в дозах 40–45 мг/кг в сутки (по амоксициллину);

- разделение суточной дозы ко-амоксиклава на 3 приема является более предпочтительным, особенно при тяжелых инфекциях.

На российском фармацевтическом рынке представлен препарат Амоксиклав® в разных формах:

- таблетки, покрытые пленочной оболочкой, – соотношение амоксициллина и клавулановой кислоты 2:1; 4:1 и 7:1;
- таблетки диспергируемые (Квиктаб) – соотношение амоксициллина и клавулановой кислоты 4:1 и 7:1;
- порошок для приготовления суспензии для приема внутрь – соотношение амоксициллина и клавулановой кислоты 4:1 и 7:1;
- порошок для приготовления раствора для внутривенного введения – соотношение амоксициллина и клавулановой кислоты 5:1.

Литература/References

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белосова, С.Н.Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. / *Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoi khimioterapii. Pod red. L.S.Strachunskogo, Ju.B.Belousova, S.N.Kozlova. Smolensk: MAKMAKh, 2007. [in Russian]*
3. *Antibiotic and chemotherapy*. Edited by R.G.Finch, D.Greenwood, S.R.Norrby, R.J.Whitely. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2010; p. 859.
4. Williams JD. Importance of beta-lactamases and clinical implications of their inhibitors. *Drugs* 1998; 35: 3–11.
5. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23 (1): 160–201.
6. <http://grls.rosminzdrav.ru>
7. Баранов АА, Богомилский МР, Волков И.К. и др. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике: практические рекомендации. КМАХ. 2007; 9 (3): 200–10. / *Baranov AA, Bogomil'skii MR, Volkov IK. i dr. Primenenie antibiotikov u detei v ambulatornoi praktike: prakticheskie rekomendatsii. KMAKh. 2007; 9 (3): 200–10. [in Russian]*
8. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB et al. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis: A Scientific Statement From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009; 119: 1541–51.
9. Brook I. Treatment of patients with acute recurrent tonsillitis due to group A beta-haemolytic streptococci: a prospective randomized study comparing penicillin and amoxicillin/clavulanate potassium. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (2): 227–33.
10. Asensi F, Lopez-Hontangas JL, Otero M et al. Comparison between penicillin and amoxicillin-clavulanic acid for the treatment of recurrent tonsillopharyngitis in childhood. *Rev Esp Quimioter* 1999; 12 (3): 211–4.
11. Easton J, Noble S, Perry CM. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its use in the management of paediatric patients with acute otitis media. *Drugs* 2003; 63 (3): 311–40.
12. Tapiainen T, Kujala T, Renko M et al. Effect of antimicrobial treatment of acute otitis media on the daily disappearance of middle ear effusion: a placebo-controlled trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168 (7): 635–41.
13. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. European Position Paper on Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 2007; 45 (Suppl. 20): 1–139.
14. Harris M, Clark J, Coole N et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 (Suppl.): 2–23.
15. Bansal A, Singhi SC, Jayasree M. Penicillin and gentamicin therapy vs amoxicillin/clavulanate in severe hypoxemic pneumonia. *Indian J Pediatr* 2006; 73 (4): 305–9.
16. Ribeiro CF, Ferrari GF, Fioretto JR. Antibiotic treatment schemes for very severe community-acquired pneumonia in children: a randomized clinical study. *Rev Panam Salud Publica* 2011; 29 (6): 444–50.
17. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клинико-микробиология, антимикробная химиотерапия*. 2010; 12 (4): 329–41. / *Kozlov RS, Sivaia OV, Krechikova O.I. i dr. Dinamika rezistentnosti Streptococcus pneumoniae k antibiotikam v Rossii za period 1999–2009 gg. Klin. mikrobiologiya, antimikrobnaya khimioterapiya. 2010; 12 (4): 329–41. [in Russian]*
18. Rosenbult A, Santolaya ME, Gonzalez P et al. Penicillin resistance is not extrapolable to amoxicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolated from middle ear fluid in children with acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115 (3): 186–90.
19. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 (2): 229–46.
20. Thanaviratana S, Laopaiboon M, Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8 (4): CD004975.
21. Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25 (4): 213–7.
22. Jacobs MR. Building in efficacy: developing solutions to combat drug-resistant *S. pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl. 2): 18–27.
23. Fonseca W, Hoppu K, Rey LC et al. Comparing pharmacokinetics of amoxicillin given twice or three times per day to children older than 3 months with pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (3): 997–1001.
24. Bradley JS, Byington CL, Sbab SS et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the 50 Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (7): e25–76.

Сведения об авторах

Дронов Иван Анатольевич – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М.Сеченова. E-mail: dronow@yandex.ru
Поляков Дмитрий Петрович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием №2 ФГБУ НКЦО оториноларингологии ФМБА России