

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

на тему:

**«КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ
ГОСТРОМУ ТОНЗИЛОФАРИНГІТІ У ДІТЕЙ»**

Виконала:

здобувач вищої освіти

VI курсу, 2 групи

медико-фармацевтичного факультету

226 «Фармація, промислова фармація»

Грищук Аліна Володимирівна

Керівник:

доцент закладу вищої освіти кафедри

педіатрії та дитячих інфекційних

хвороб, к.мед.н., доцент Горбатюк І.Б.

Рецензенти:

доцент закладу вищої освіти кафедри

педіатрії та дитячих інфекційних

хвороб, к.мед.н., доцент Гарас М.Н.

професор закладу вищої освіти

кафедри внутрішньої медицини,

д.мед.н., професор Зуб Л.О.

Допущено до захисту:

Протокол №__ від _____

Завідувач кафедри педіатрії та

дитячих інфекційних хвороб,

д.мед.н., професор _____ Олена КОЛОСКОВА

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
ОСНОВНА ЧАСТИНА	8
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури	8
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	14
2.1. Загальна характеристика хворих	14
2.2. Методи об'єктивного дослідження	16
2.3. Методи статистичного аналізу	16
2.4. Дотримання принципів біоетики	17
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕТІОТРПНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРИХ ТОНЗИЛОФАРИНГІТІВ У ДІТЕЙ	18
3.1. Оцінка клінічного статусу та структури попередньої терапії госпіталізованого контингенту дітей	18
3.2. Результати мікробіологічного моніторингу та динаміка морфологічного складу периферичної крові на тлі лікування	26
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	31
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	35
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ	36
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	37

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AP	Абсолютний (атрибутивний) ризик
BP	Відносний ризик
CS	Співвідношення шансів
БГСА	бета-гемолітичний стрептокок групи А
95% ДІ	95% довірчий інтервал
P _F	Критерій вірогідності за Фішером
P _t	Критерій вірогідності за Ст'юdentом

ВСТУП

Гострий тонзилофарингіт (ГТФ) залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної педіатрії та отоларингології. Попри те, що значна частина випадків захворювання має вірусну етіологію, особливу клінічну увагу привертає *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолітичний стрептокок групи А — БГСА), який виділяється у 20–30% дітей із фарингітом [1]. Найвищий рівень захворюваності на стрептококовий ГТФ спостерігається у віковій групі від 5 до 11 років, з чіткою сезонністю у зимово-весняний період.

Актуальність проблеми зумовлена не лише поширеністю інфекції, а й ризиком розвитку тяжких ускладнень. БГСА-фарингіт може призводити до гнійних процесів (перитонізилярні та ретрофарингеальні абсцеси, сепсис) та імуноопосередкованих негнійних ускладнень, таких як гостра ревматична лихоманка (ГРЛ) та постстрептококовий гломерулонефрит [2-3]. Доведено, що вчасна антибіотикотерапія ефективно запобігає розвитку ГРЛ та гнійних деструкцій, проте її вплив на розвиток гломерулонефриту залишається обмеженим.

Діагностика БГСА-інфекції є складним клінічним завданням через подібність симптомів до вірусного фарингіту. Клінічні шкали оцінки (наприклад, шкала Centor або McIsaac) допомагають ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком бактеріальної етіології, проте «золотим стандартом» залишається бактеріологічне дослідження мазка з мигдаликів [4]. Впровадження швидких тестів на виявлення антигенів (RADT) дозволяє отримати результат протягом години, що сприяє раціональному використанню антимікробних препаратів та запобігає надмірній терапії хронічних носіїв БГСА, рівень яких серед дітей старше 5 років сягає 11–15% [5].

Пеніцилін та амоксицилін залишаються препаратами першої лінії у лікуванні БГСА-фарингіту через повну чутливість збудника до бета-лактамів. Механізм дії пеніцилінів полягає в інгібуванні зшивання пептидоглікану клітинної стінки бактерій шляхом інактивації білків, що зв'язують пеніцилін (DD-транспептидаз) [6]. Попри високу ефективність пеніциліну G та V, існують

певні обмеження, пов'язані з розвитком резистентності у супутньої мікрофлори (зокрема стафілококів та анаеробів), що синтезують бета-лактамази.

Альтернативним та високоефективним напрямком терапії є застосування цефалоспоринів I покоління, зокрема цефазоліну. Цефазолін характеризується хорошою активністю проти грамполозитивних бактерій (включаючи стрептококи та метицилін-чутливий *S. aureus*) та помірною дією на грамнегативні мікроорганізми [7]. Особливістю цефазоліну є його здатність добре розподілятися в екстравааскулярних компартментах та високий рівень зв'язування з білками плазми (85%), що забезпечує стабільну концентрацію в осередку запалення. Дослідження підтверджують, що цефазолін є безпечною та ефективною альтернативою пеніцилінам, особливо в умовах стаціонарного лікування, де патофізіологічні зміни (наприклад, при сепсисі чи критичних станах) вимагають прогнозованої фармакокінетики.

У ситуаціях рецидивуючого перебігу інфекцій або при підозрі на мікробні асоціації, вибір між пеніцилінами та цефалоспоринами потребує ретельного аналізу. Розуміння фармакокінетичних параметрів, таких як період напіввиведення та здатність до проникнення у тканини, є ключовим для досягнення бактеріологічної ерадикації та запобігання хронізації процесу.

Мета дослідження - провести порівняльний клініко-фармакологічний аналіз ефективності застосування бензилпеніциліну та цефазоліну в лікуванні гострих тонзилофарингітів у дітей для обґрунтування диференційованого вибору препарату залежно від етіологічного профілю та особливостей клінічного перебігу захворювання.

Об'єкт дослідження: процес лікування дітей із гострим тонзилофарингітом у стаціонарних умовах із застосуванням різних схем парентеральної антибіотикотерапії.

Предмет дослідження: клініко-фармакологічні особливості, терапевтична ефективність застосування бензилпеніциліну та цефазоліну у дітей з гострим тонзилофарингітом залежно від етіологічного фактора та клінічного перебігу.

Методи дослідження: клінічні (збір скарг та анамнестичних даних, об'єктивне обстеження), параклінічні (бактеріологічний, лабораторний методи), математичні (статистична обробка отриманих даних на персональному комп'ютері в програмі «STATISTICA for Windows 7.0»).

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати клініко-анамнестичні особливості гострого тонзилофарингіту у дітей на момент госпіталізації до стаціонару.
2. Оцінити динаміку клінічних симптомів (біль, дисфагія, нездужання) на фоні застосування бензилпеніциліну та цефазоліну за допомогою бальної оцінки та показників доказової медицини.
3. Вивчити етіологічний профіль захворювання за даними бактеріологічного дослідження та встановити роль мікробних асоціацій у формуванні резистентності до стартової терапії.
4. Дослідити зміни лабораторних маркерів запалення (С-реактивний білок, лейкоцитарна формула, ШОЕ) в обох групах для об'єктивної оцінки ефективності терапії.

Апробація результатів:

1. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицина та фармації. Погляд молодих вчених», 5-6 листопада 2025 р., м. Чернівці. Доповідь на тему «Параклінічні показники як критерії етіологічної діагностики гострого тонзилофарингіту в дитячому віці». Доповідач Грищук Аліна Володимирівна.
2. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицина та фармації. Погляд молодих вчених», 5-6 листопада 2025 р., м. Чернівці. «Параклінічні показники як критерії етіологічної діагностики гострого тонзилофарингіту в дитячому віці». Грищук А.В., Горбатюк І.Б. – ст.45.

Практичне значення отриманих результатів:

1. При госпіталізації дітей із гострим тонзилофарингітом вибір стартового антибіотика має базуватися на оцінці попереднього лікування та термінів захворювання. У випадках класичного перебігу (гострий початок,

підтверджена стрептококова етіологія) рекомендовано дотримуватися «золотого стандарту» — бензилпеніциліну. Проте, за умови неефективності амбулаторної терапії (зокрема макролідами чи цефалоспоринами III покоління) та госпіталізації пізніше 4-ї доби, доцільним є призначення цефазоліну, що дозволяє подолати резистентність мікробних асоціацій та забезпечити швидкий регрес симптомів.

2. Для об'єктивної оцінки ефективності терапії та визначення термінів її завершення рекомендовано використовувати динаміку С-реактивного білка (нормалізація до 1,0–1,2 мг/л) у поєднанні з показниками гемограми на 7-му добу.

Наукова новизна:

Вперше проведено порівняльний аналіз ефективності бензилпеніциліну та цефазоліну при гострому тонзилофарингіті у дітей з урахуванням сучасного мікробного пейзажу.

Доведено, що наявність мікробних асоціацій (35,7%) та неефективність амбулаторної терапії (30,8%) є ключовими предикторами для зміни тактики з застосуванням цефазоліну, що дозволяє подолати терапевтичну резистентність.

Уточнено діагностичну цінність кількісного визначення С-реактивного білка як високочутливого маркера для моніторингу швидкості нівелювання системної запальної відповіді в процесі лікування різними групами бета-лактамів.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ І

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Гострий тонзилофарингіт — це поширене клінічне захворювання, яке найчастіше спричиняється вірусною інфекцією. *Streptococcus pyogenes* (стрептокок групи А) є найпоширенішою бактеріальною причиною гострого фарингіту і може бути виділений приблизно у 20–30 % дітей з фарингітом у країнах з високим рівнем доходу [1]. Фарингіт, спричинений БГСА, найчастіше виникає у дітей віком від 5 до 11 років та щороку в зимові та весняні місяці [2].

Безсимптомне носійство БГСА у дітей віком ≥ 5 років становить 11–15 %. Однак саме носійство пов'язане з низьким ризиком передачі БГСА і, як видається, не пов'язане з підвищеним ризиком гострої ревматичної лихоманки (ГРЛ) або інших ускладнень [1-2].

Тонзилофарингіт, спричинений БГСА, може призвести до гнійних ускладнень, включаючи перитонілярний та ретрофарингеальний абсцес, а також сепсис. Вважається, що негнійні ускладнення, такі як постстрептококовий гломерулонефрит та гостра ревматична лихоманка, є наслідком аномальних імунних реакцій у тканинах після імунологічно значущої інфекції БГСА (тобто коли виробляються антитіла до БГСА) [3]. Доведено, що антибіотикотерапія БГСА-фарингіту запобігає гнійним ускладненням та ревматичній лихоманці, але не постстрептококовому гломерулонефриту.

БГСА-фарингіт характеризується температурою вище 38,0 °С, помірним або сильним болем у горлі, дуже болючою передньою шийною лімфаденопатією, відсутністю кашлю та ринореї, а також запаленням та/або гнійним ураженням мигдалин. Клінічна картина значно варіюється в різних дослідженнях та країнах [10]. Симптоми, як правило, самообмежуються і проходять без лікування протягом 4–5 днів. стрептококовий фарингіт рідко зустрічається у дітей віком до 3 років, і тестування показане лише в умовах спалаху захворювання або при підозрі на скарлатину.

Позитивні результати культурального дослідження зіву у дітей із симптомами вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів (тобто ринореєю, кашлем) та болем у горлі часто вказують на носійство БГСА на тлі вірусного фарингіту. Ініціативи з раціонального використання антимікробних препаратів, зокрема *Choosing Wisely Canada*, сприяють розумному використанню досліджень та антибіотиків, коли ймовірність дотестування є низькою [11]. Клінічні правила прийняття рішень, такі як CENTOR, можуть допомогти у виявленні пацієнтів з підвищеним ризиком БГСА, які потребують тестування. Однак це не є критеріями лікування [12-13].

Для дітей з високою ймовірністю розвитку фарингіту, спричиненого БГСА (наприклад, за шкалою CENTOR ≥ 3), мікробіологічна діагностика є важливою для обмеження нераціонального застосування антибіотиків [14-15]. Золотим стандартом є бактеріологічне дослідження мазка з мигдалин і задньої стінки глотки. Швидкі тести на виявлення антигенів (RADT) мають швидкий час виконання (близько 1 години) і високу специфічність ($>95\%$ за даними окремих досліджень). Їх дещо нижча чутливість (86%) може бути прийнятною в умовах низького рівня гострої ревматичної лихоманки, але в умовах високого рівня швидкі тести з негативним результатом слід підтверджувати культуральним дослідженням [16]. У рідкісних випадках критерії гострого фарингіту, пов'язаного із системною токсичністю, можуть вимагати лікування за умови проведення посіву. Титр антистрептолізину O не слід використовувати для діагностики фарингіту, спричиненого БГСА, оскільки він не дозволяє відрізнити носійство БГСА від активної інфекції [2].

Хоча тонзилофарингіт, спричинений БГСА, є самообмеженим, лікування показане протягом 9 днів від появи симптомів для запобігання гострої ревматичної лихоманки та гнійних ускладнень [17]. Ефективне використання антибіотиків можна забезпечити шляхом відстроченого призначення антибіотиків (тобто їх видають тільки дітям з позитивними результатами культурального дослідження). В одному огляді Cochrane відстрочене призначення антибіотиків було пов'язане з аналогічним рівнем задоволеності пацієнтів і відсутністю збільшення частоти гострих рецидивів або гнійних

ускладнень у порівнянні з емпіричним призначенням антибіотиків на основі клінічного одужання [15].

Оптимальним лікуванням фарингіту, спричиненого БГСА, залишається пеніцилін або амоксицилін протягом 10 днів, оскільки всі стрептококи групи А чутливі до пеніциліну. Амоксицилін можна приймати один раз на день, і він доступний у вигляді суспензії (на відміну від пеніциліну V) [18]. Дітям з неанафілактичними реакціями гіперчутливості до пеніцилінів рекомендується пероральний прийом амоксициліну або цефалексину [19]. Для дуже рідкісних випадків пацієнтів з явною історією анафілаксії або задокументованою гіперчутливістю 1 типу до пеніцилінів прийнятними варіантами є азитроміцин, кларитроміцин і кліндаміцин. Однак резистентність до макролідів і кліндаміцину була задокументована у до 20 % ізолятів.

Складною клінічною проблемою є діти, які страждають на рецидивні болі в горлі і мають позитивні результати культурального дослідження горла на БГСА, або які мають рецидивні інфекції БГСА. Хоча деякі діти дійсно страждають на рецидивні фарингіти БГСА, багато інших можуть бути хронічними носіями стрептококу. Щоб розрізнити ці випадки, потрібно ретельно оцінити клінічну ситуацію, включаючи дотримання режиму лікування та час реакції на терапію. При стрептококовому тонзилофарингіті очікується швидке клінічне поліпшення протягом ≤ 24 годин, тоді як вірусний фарингіт зі стрептококовим носійством поліпшується більш поступово, протягом 2–3 днів [21].

Повторне проведення культурального дослідження з горла після лікування або проведення культуральних досліджень у дітей без симптомів, як правило, не рекомендується. Винятки можуть становити сім'ї, члени яких мають ризик розвитку гострої ревматичної лихоманки або які, як видається, передають інфекції БГСА один одному, або під час спалаху стрептококової інфекції у закритому колективі. У таких ситуаціях проведення культурального дослідження з горла, коли дитина має безсимптомний характер, може допомогти відрізнити хронічних носіїв БГСА від тих, хто має рецидивні, неперервні інфекції. У ситуаціях високого ризику може бути виправданим

проведення пробної терапії з метою ерадикації, але навіть у разі початкового успіху носійство БГСА часто відновлюється. Рекомендовані засоби для терапії з метою ерадикації включають 10-денний курс амоксициліну-клавуланату або кліндаміцину, або, як альтернатива, пеніцилін або амоксицилін протягом 10 днів з рифампіцином протягом останніх 4 днів [17].

Пеніцилін є одним з найбільш широко використовуваних антибіотиків широкого спектру дії в усьому світі і має численні клінічні показання. Пеніцилін ефективний проти інфекцій, спричинених грампозитивними коками, грампозитивними паличками, більшістю анаеробів та грамнегативними коками [22]. Пеніцилін є основою в лікуванні та терапії різних інфекцій у класі β -лактамних антибіотиків.

Слід зазначити, що деякі види бактерій, зокрема ентерококи, розвинули резистентність до пеніциліну. Тому, з огляду на появу резистентності, пеніцилін слід застосовувати лише для чутливих організмів. Інфекції, спричинені ентерококами, зараз лікують пеніциліном, стрептоміцином або гентаміцином [2]. Деякі грамнегативні палички також резистентні до пеніциліну через його низьку здатність проникати через пориновий канал [3].

Більшість бактерій мають пептидогліканову клітинну стінку, що оточує плазматичну мембрану бактерії, яка запобігає осмотичному лізису та забезпечує структурну цілісність. Ця пептидогліканова стінка піддається постійній перебудові під час реплікації та росту. Пеніцилін діє шляхом інгібування зшивання пептидоглікану в клітинній стінці [11].

Каталізатором цієї реакції є білки, що зв'язують пеніцилін, такі як фермент DD-транспептидаза. 4-членне β -лактамне кільце пеніциліну може зв'язуватися з DD-транспептидазою, необоротно інактивуючи її. Бактерії не можуть будувати свої клітинні стінки, поки інші білки руйнують стінку [23]. Пеніцилін поєднують з інгібітором β -лактамази, таким як клавуланова кислота, для посилення бактерицидного ефекту. Інгібітори β -лактамази запобігають розпаду β -лактамного кільця в пеніциліні, що може відбуватися, коли певні бактерії експресують фермент β -лактамазу [24].

Абсорбція: Калієва сіль пеніциліну V (пероральна форма) стійка до інактивації шлунковою кислотою; проте пеніцилін G руйнується шлунковою кислотою. Бензатин пеніцилін G має повільний гідроліз і абсорбцію, що призводить до подовженого періоду напіввиведення.

Розподіл: Пеніцилін V і пеніцилін G мають приблизно 80% і 60% зв'язування з білками плазми відповідно. Найвищий рівень у тканинах спостерігається в нирках. Концентрація пеніциліну в абсцесах, синовіальній та перитонеальній рідині вища за наявності запалення. Однак пеніцилін G має поганий розподіл у поліморфноядерних лейкоцитах.

Метаболізм: Похідні пеніциліну мінімально метаболізуються печінкою. Органічний аніонний транспортер-3 відіграє важливу роль у нирковому виведенні [25].

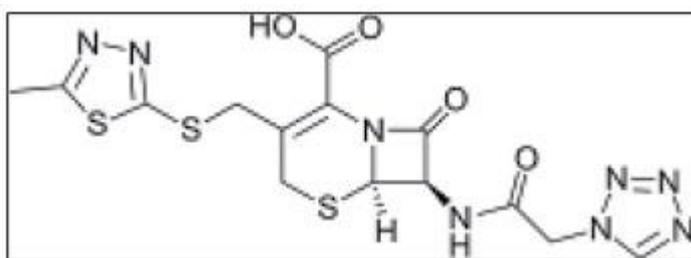
Виведення: Ці речовини швидко виводяться з сечею, оскільки вони є водорозчинними, а інші виводяться з жовчю. Пеніцилін має відносно короткий період напіввиведення, приблизно 2 години. Пеніцилін швидко виводиться через каналці, що інгібується пробенецидом [26-29].

Цефазолін є цефалоспорином першого покоління і відносно добре переноситься після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення. Цефазолін виводиться шляхом клубочкової фільтрації і приблизно на 85% зв'язується з білками плазми крові. Цефазолін має хорошу активність проти грампозитивних бактерій і помірну активність проти грамнегативних мікроорганізмів. Більшість грампозитивних коків (за винятком ентерококів, метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus epidermidis*) чутливі до цього препарату. Більшість анаеробів ротової порожнини чутливі, але група *Bacillus fragilis* є резистентною. Цефазолін є корисним препаратом, але має помірну активність проти *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та *Proteus mirabilis* [30].

Цей гідрофільний препарат має високий рівень зв'язування з сироватковим альбуміном людини, розподіляється в екстраваскулярні компартменти та виводиться нирками [31]. Нещодавні французькі рекомендації пропонують орієнтуватися на концентрацію вільного β -лактаму в плазмі крові

від чотирьох до восьми разів, що перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію збудника захворювання, протягом 100% інтервалу дозування ($100\%fT >_{4-8} \times \text{МИК}$), щоб максимізувати бактеріологічну та клінічну відповідь у критично хворих пацієнтів [31]. Критичні захворювання та сепсис пов'язані з патофізіологічними змінами, такими як перевантаження рідиною та підвищений нирковий кліренс [32,33]. Окрім впливу на ріст та дозрівання, ці фактори змінюють фармакокінетичні параметри у дітей та збільшують значну й непередбачувану міжсуб'єктну та внутрішньосуб'єктну варіабельність [34].

Молекулярна структура цефазоліну (молекулярна маса = 454,51 г/моль)



Цефазолін є ефективним і безпечним у лікуванні чутливого до метициліну *S. aureus*, а також краще переноситься, ніж антистафілококові пеніциліни [35-37]. Цефазолін є ефективним і безпечним препаратом першої лінії для пацієнтів з інфекцією, спричиненою чутливим до метициліну *S. aureus*, а його ефективність є подібною до ефективності антистафілококової пеніцилінової терапії [38]. Цефазолін є ефективним і безпечним у лікуванні бактеріємії, спричиненої чутливим до метициліну *S. aureus* [39]. Цефазолін є ефективним і безпечним у лікуванні шкіри та шкірних структур, спричинених резистентним до метициліну *S. aureus* [40].

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

Для реалізації поставленої мети та вирішення завдань ретроспективно проведений аналіз 62 медичних карт дітей хворих на гострий тонзилофарингіт стрептококової етіології, які знаходилися на стаціонарному лікуванні на базі інфекційного відділення №2 ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» впродовж 2025 року.

Середній вік дітей I клінічної групи складав $8,6 \pm 4,7$ років, а у II клінічній групі $6,5 \pm 4,6$ років ($p > 0,05$). Жителями міста були 53,8% пацієнтів I клінічної групи та 57,1% дітей II клінічної групи, решта 46,2% та 42,9% відповідно – проживали у сільській місцевості ($P_f > 0,05$). При аналізі гендерного складу встановлено, що в обох клінічних групах переважали дівчатка. Зокрема, у I клінічній групі частка хлопчиків становила 30,8%, тоді, як дівчаток – 69,2%. У II клінічній групі спостерігався більш збалансований розподіл за статтю, проте дівчатка також склали більшість – 57,1% порівняно з 42,9% хлопчиків ($P_f > 0,05$).

Аналізуючи соціальний анамнез встановлено, що переважна більшість пацієнтів в обох групах були організованими дітьми. Зокрема, у I клінічній групі (бензилпеніцилін) цей показник склав 88,5%, а у II групі спостереження (цефазолін) – 85,7% ($P_f > 0,05$). З огляду на клініко-фармакологічну інтерпретацію статус організованої дитини впливає на перебіг хвороби та вибір терапії. Так, діти, які відвідують організовані колективи, частіше обмінюються мікрофлорою, що підвищує ймовірність носійства резистентних штамів або наявність «ко-патогенів» (наприклад, стафілокока, що виробляє бета-лактамази). Високий відсоток організованих дітей у дослідженні підкреслює соціальну значимість ерадикаційної терапії. Важливо не простовилікувати дитину, а повністю елімінувати БГСА, щоб перервати епідеміологічний ланцюг після повернення в дошкільний чи шкільний заклад освіти. Значна частка організованих дітей часто корелює з вищою частотою рецидивуючих інфекцій

дихальних шляхів, що може бути додатковим аргументом на користь парентеральної терапії при тяжкому перебігу.

Шляхом методу випадкової вибірки було сформовано дві клінічні групи дітей хворих на гострий стрептококовий тонзилофарингіт, які перебували на стаціонарному лікуванні. Розподіл проводився залежно від обраного препарату стартової етіотропної терапії. I клінічна група (n=26) – діти, які отримували бензилпеніцилін (натрієва сіль) парентерально. Даний вибір базувався на нормативних рекомендаціях щодо високої чутливості БГСА до природніх пеніцилінів. II клінічна група (n=14) – діти, яким було призначено цефазолін (цефалоспорин I покоління). Вибір препарату в цій групі був обумовлений необхідністю розширення спектра дії (зокрема стафілококову флору). У таблиці 2.1. наведена загальна клінічна характеристика груп порівняння

Таблиця 2.1.

Загальна клінічна характеристика груп порівняння (M±m)

Клінічні групи	Кількість хворих	Стать (%)		Місце помешкання (%)		Вік (роки)
		хлопчики	дівчатка	місто	село	
I група (бензилпеніцилін)	32	30,8	69,2	53,8	46,2	8,6±4,7
II клінічної групи (цефазолін)	30	42,9	57,1	57,1	42,9	6,5±4,6
P, Pф		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітка: P – критерій Ст'юдента, Pф – критерій Фішера

Статистично значущої різниці наведених показників на момент госпіталізації, між групами не виявлено, що свідчить про їхню репрезентативність та дозволить провести об'єктивний клініко-фармакологічний аналіз.

2.2. Методи об'єктивного дослідження

За своїм дизайном робота є відкритим порівняльним ретроспективним клінічним дослідженням. Методологія дослідження передбачала аналіз карт пацієнтів стаціонарного лікування зі стрептококовим гострим тонзилофарингітом з розподілом на групи отримуваної терапії, порівняння клініко-лабораторних показників, фармакологічного моніторингу (комплаєнс) та статистичної обробки отриманих результатів.

Стрептококова етіологія гострого тонзилофарингіту у обстежених дітей підтверджувалася бактеріологічним засівом з поверхні мигдаликів та проведенням швидкого тесту на визначення БГСА.

Виразність основних клінічних симптомів визначали в балах впродовж 7-ми діб стаціонарного лікування, від 0 до 4 балів, де 0 - відсутність, 1 - помірні прояви, 2 - середні прояви, 3 - виражені прояви, 4 - значно виражені прояви.

Критеріями включення були: вік від 3 до 18 років, верифікований діагноз «Гострий стрептококовий тонзилофарингіт», необхідність парентерального введення антибактеріальних препаратів, наявність інформованої згоди батьків.

З дослідження виключалися діти, які мали наступні ознаки на момент госпіталізації: наявність в анамнезі гіперчутливості до бета-лактамних антибіотиків (оскільки бензилпеніцилін та цефазолін мають спільне бета-лактамне кільце, особлива увага приділялася збору алергологічного анамнезу для запобігання перехресним реакціям, що є критичним аспектом безпеки пацієнта в стаціонарі), підозра на інфекційний мононуклеоз, герпетичної ангіни та інших вірусних уражень ротоглотки, що не потребують призначення антибіотиків, наявність супутньої патології та ускладнень, відмова батьків або законних представників дитини від участі в дослідженні.

2.3. Методи статистичного аналізу

Отримані результати дослідження аналізували методом біостатистики та клінічної епідеміології. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою пакету програми Statistica-v.7.0 (StatSoft, USA) та Excel XP для Windows. Для порівняння середніх абсолютних значень

використовували критерій Ст'юдента (P), а для порівняння часток (y %) – критерій кутового порівняння Фішера (P_f). Розбіжності вважали вірогідними при результатах $P/P_f < 0,05$. Оцінювали відносний ризик (VP), атрибутивний ризик (AP), співвідношення шансів (CS) з обчисленням їх довірчих інтервалів.

2.4. Дотримання принципів біоетики

Дослідження проводилася з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCHICH, Наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. №690 зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України від 23.09.2009 №523, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Також брали до уваги декларативні документи Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р. та наступні рішення Гельсінської декларації, представлені у матеріалах 1997-2013 рр. і рекомендації Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002 р.). Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості, як особи не здатної до самозахисту, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень.

Робота виконана на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, обстеження та лікування дітей здійснювали в ОКНП «ЧОДКЛ» м. Чернівці, інфекційному відділенні №2.

РОЗДІЛ III

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕТІОТРІБНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРИХ ТОНЗИЛОФАРИНГІТІВ У ДІТЕЙ

3.1. Оцінка клінічного статусу та структури попередньої терапії госпіталізованого контингенту дітей

Важливим чинником, що впливає на перебіг ГТФ та ризик розвитку ускладнень, є день від початку захворювання, на який дитина потрапила до стаціонару та розпочала прийом антибіотиків. У I клінічній групі (бензилпеніцилін): госпіталізація була відносно ранньою — в середньому на $2,85 \pm 1,4$ день хвороби. У II клінічній групі (цефазолін): звернення до стаціонару було відтермінованим і припадало в середньому на $5,0 \pm 1,6$ день від початку перших симптомів ($p > 0,05$).

Характер маніфестації хвороби є важливим діагностичним маркером, що дозволяє запідозрити етіологічний чинник та визначити тактику стартової терапії. У I клінічній групі (бензилпеніцилін): у 100% дітей спостерігався гострий початок захворювання. У II клінічній групі (цефазолін): гострий початок був зафіксований у 71,4% пацієнтів, тоді як у 21,4% дітей захворювання розвивалося поступово, з повільним наростанням симптомів протягом кількох днів. Дані є статистично вірогідними ($p < 0,05$).

При аналізі нозологічних форм гострого запалення ротоглотки було встановлено, що у I клінічній групі (бензилпеніцилін): найчастіше діагностувався лакунарний тонзиліт — у 57,7% випадків, що вказує на вираженість ексудативних процесів та високу ймовірність стрептококової етіології. Гострий тонзиліт (катаральна форма) зустрічався у 23,1% хворих. Поєднане ураження мигдаликів та задньої стінки глотки (фаринготонзиліт) було зафіксовано у 15,4% пацієнтів. У II клінічній групі (цефазолін): частка лакунарного тонзиліту та фаринготонзиліту була однаковою і склала по 35,7% відповідно. Гострий тонзиліт спостерігався у 28,6% дітей.

Незважаючи на те, що в групі бензилпеніциліну частка лакунарного тонзиліту була вищою (57,7% проти 35,7%), статистичний аналіз не виявив критичної розбіжності в тяжкості стану пацієнтів обох груп ($P_f > 0,05$). Більш висока частота фаринготонзиліту в групі цефазоліну (35,7% проти 15,4%) могла бути одним із факторів вибору цього препарату через його дещо ширший спектр антимікробної активності щодо можливої супутньої флори ротоглотки.

Одним із показників, що відображає швидкість купірування інфекційного процесу та відновлення стану пацієнта, є тривалість перебування дитини в стаціонарі (ліжко-день). У I клінічній групі (бензилпеніцилін): середня тривалість лікування становила $9,58 \pm 2,0$ дня, у II клінічній групі (цефазолін): середня тривалість перебування в стаціонарі склала $9,64 \pm 2,1$ дня ($p > 0,05$).

Важливим аспектом дослідження став аналіз інфекційного анамнезу пацієнтів, зокрема частоти епізодів гострого тонзиліту протягом останнього року. У I клінічній групі (бензилпеніцилін): середня частота епізодів склала $4,0 \pm 2,6$ рази на рік. Такий показник свідчить про високу ймовірність формування хронічної патології мигдаликів. У II клінічній групі (цефазолін): цей показник був нижчим і становив $2,6 \pm 1,2$ рази на рік ($p > 0,05$).

При госпіталізації особлива увага приділялася вивченню алергологічного анамнезу, що є ключовим етапом передпризначення антибактеріальної терапії бета-лактаму ряду. Встановлено, що у I клінічній групі (бензилпеніцилін): обтяжений алергологічний анамнез (харчова алергія, поліноз) було виявлено у 15,4% дітей, а у дітей II клінічної групи (цефазолін): цей показник був вищим і становив 21,4% ($P_f > 0,05$).

При вивченні анамнезу захворювання проводили аналіз наявності контактів з особами, які мали клінічні ознаки гострого тонзилофарингіту або інших форм стрептококової інфекції протягом останніх 7–10 днів. У I клінічній групі (бензилпеніцилін): наявність прямого епідеміологічного контакту було зафіксовано у 11,5% дітей. Це вказує на сімейний або груповий характер інфікування (найчастіше в межах організованого колективу або родини), що є класичним шляхом передачі БГСА-інфекції. У II клінічній групі (цефазолін): не

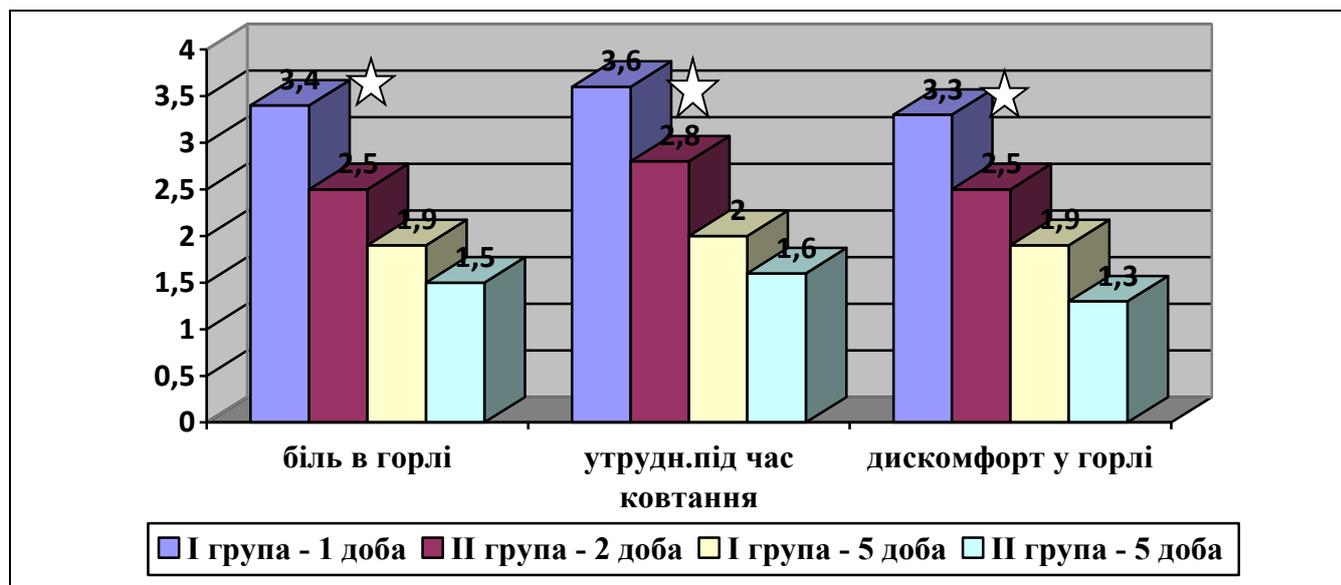
було зафіксовано жодного випадку (0%) підтвердженого контакту з хворими на тонзиліт ($P_f > 0,05$).

Важливим фактором, що визначає стан дитини при госпіталізації та подальшу тактику лікування, є використання системних антибіотиків на амбулаторному етапі (до моменту надходження в стаціонар). У I клінічній групі (бензилпеніцилін): антибактеріальну терапію до госпіталізації отримували 19,2% дітей. У II клінічній групі (цефазолін): цей показник був суттєво вищим і становив 30,8% ($P_f > 0,05$).

Детальний аналіз препаратів, які діти отримували до госпіталізації, виявив суттєві розбіжності між групами, що безпосередньо вплинуло на вибір стаціонарного лікування. У I клінічній групі (бензилпеніцилін): серед дітей, які отримували антибіотики амбулаторно, переважали амінопеніциліни орально (15,4%). Це свідчить про спробу лікування згідно з першою лінією протоколів, яка виявилася недостатньо ефективною та у 3,4% випадків - цефалоспорини III покоління. У II клінічній групі (цефазолін) структура попереднього лікування була значно агресивнішою та різноманітнішою. Так, цефалоспорини III покоління застосовувалися у кожного другого пацієнта (50,0%). Це критично важливий показник — половина дітей уже отримувала потужні препарати без очікуваного результату. Амінопеніциліни у 25,0% та макроліди також у 25,0%.

Поряд зі структурою призначених препаратів, було проаналізовано середню тривалість їх прийому на амбулаторному етапі до моменту прийняття рішення про госпіталізацію. У I клінічній групі (бензилпеніцилін): середня тривалість прийому антибіотиків склала $3,2 \pm 1,3$ доби. У II клінічній групі (цефазолін): цей показник становив $2,75 \pm 1,7$ доби.

Для об'єктивізації стану пацієнтів у 1-шу добу госпіталізації було проведено оцінку основних клінічних симптомів за бальною шкалою. Аналіз отриманих даних (рис. 3.1.) дозволив встановити статистично вірогідну різницю в інтенсивності больового синдрому між групами спостереження.



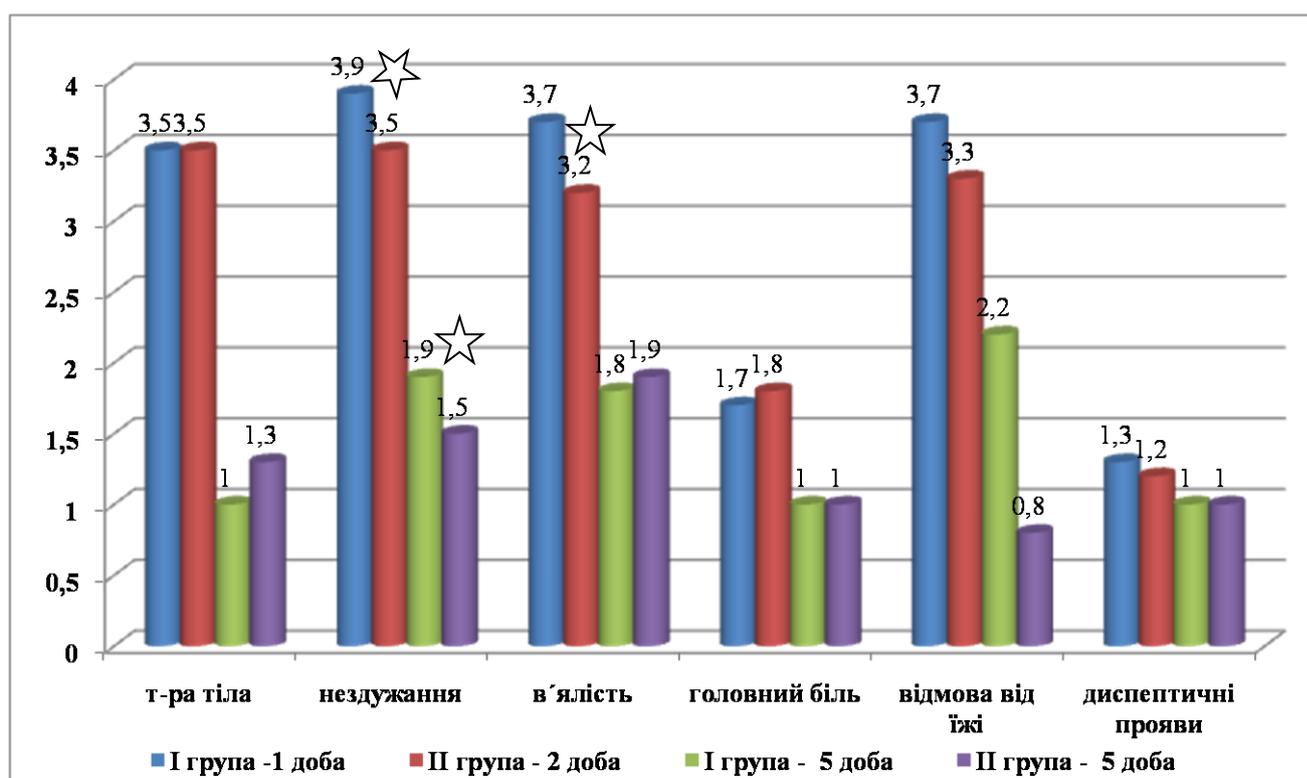
☆ (P<0,05)

Рис. 3.1. Динаміка суб'єктивної оцінки вираженості симптомів гострого тонзилофарингіту у пацієнтів досліджуваних груп на 1-шу та 5-ту добу терапії.

Аналіз суб'єктивних відчуттів пацієнтів у динаміці лікування (1-ша та 5-та доба) дозволив встановити високу терапевтичну ефективність обох схем антибіотикотерапії, що супроводжувалося достовірним зниженням больних оцінок за всіма основними показниками ($p < 0,05$). Біль у горлі та утруднення при ковтанні на 1-шу добу госпіталізації спостерігалася виражена різниця між групами. Пацієнти I клінічної групи (бензилпеніцилін) мали достовірно вищий рівень болю в горлі (3,4 бала) та утруднення при ковтанні (3,6 бала) порівняно з II групою (2,5 та 2,8 бала відповідно) ($p < 0,05$). На 5-ту добу в обох групах зафіксовано значне полегшення стану. Біль у горлі в I групі знизився до 1,9 бала (регрес на 44%), а в II групі — до 1,5 бала. Встановлено, що на 5-ту добу больовий синдром ≤ 2 бала спостерігався у 80,8% дітей I клінічної групи та у 85,7% пацієнтів II клінічної групи. Відносний ризик (ВР) збереження больового синдрому ≤ 2 бала складав 0,7 (95%ДІ 0,33-1,49), співвідношення шансів (СШ) — 0,85 (95%ДІ 0,43-1,04). Показник утрудненого ковтання також суттєво зменшився, досягнувши позначок 2,0 та 1,6 бала відповідно та траплявся на 5-ту добу з вираженістю у ≤ 2 бала у 76,9% пацієнтів I клінічної групи та у 92,9% II клінічної групи з ВР 0,25 (95%ДІ 0,1-0,6), при СШ 0,59 (95%ДІ 0,98-1,87).

Особливої уваги заслуговує динаміка дискомфорту, де різниця між групами залишалася статистично значущою на обох етапах контролю: на 1-шу доба ушпиталення у I клінічній групі — 3,3 бала, у групі порівняння — 2,5 бала ($p < 0,05$). На 5-ту добу незважаючи на терапію, відчуття дискомфорту в I групі залишалося вищим (1,9 бала), тоді як у пацієнтів, що отримували цефазолін, воно знизилося до мінімального рівня — 1,3 бала. Частота збереження даної ознаки ≤ 2 бала на 5-ту добу лікування зберігалася у 80,8% дітей, що отримували бензилпеніцилін та у 92,9% хворих, що лікувалися цефазоліном. Атрибутивний ризик збереження дискомфорту в горлі на 5-тудобу ≤ 2 бала склав 0,2, ВР – 0,31 (95% ДІ 0,13-0,79) при СШ 0,64 (95%ДІ 0,67-0,71).

Аналіз загальноклінічних проявів захворювання в динаміці (1-ша та 5-та доба спостереження) дозволив оцінити швидкість зниження загальноінтоксикаційного синдрому під впливом призначеної антибактеріальної терапії у пацієнтів досліджуваних груп (рис. 3.2.)



☆ ($P < 0,05$)

Рис. 3.2. Характеристика регресу проявів симптомів загальноінтоксикаційного синдрому у хворих при застосуванні бензилпеніциліну та цефазоліну.

Симптом нездужання був одним із провідних у клінічній картині обох груп, проте його вираженість достовірно відрізнялася ($p < 0,05$). У пацієнтів I клінічної групи (бензилпеніцилін) рівень нездужання на 1-шу добу був вищим і становив 3,9 бала, тоді як у II групі — 3,5 бала. На фоні лікування на 5-ту добу зафіксовано суттєве покращення стану в обох групах. Рівень нездужання в I групі знизився до 1,9 бала, а в II групі — до 1,5 бала. Аналіз показників збереження загального нездужання ≤ 2 бала на 5-ту добу не виявив статистично значущої переваги жодної зі схем терапії. Значення відносного ризику 1,15 (95%ДІ 0,27-2,28) та співвідношення шансів 1,07 (95%ДІ 0,93-1,24) наближаються до одиниці, що на фоні низького атрибутивного ризику 0,03 свідчить про рівнозначну ефективність бензилпеніциліну та цефазоліну в нівелюванні симптомів системної інтоксикації у дітей з гострим тонзилофарингітом

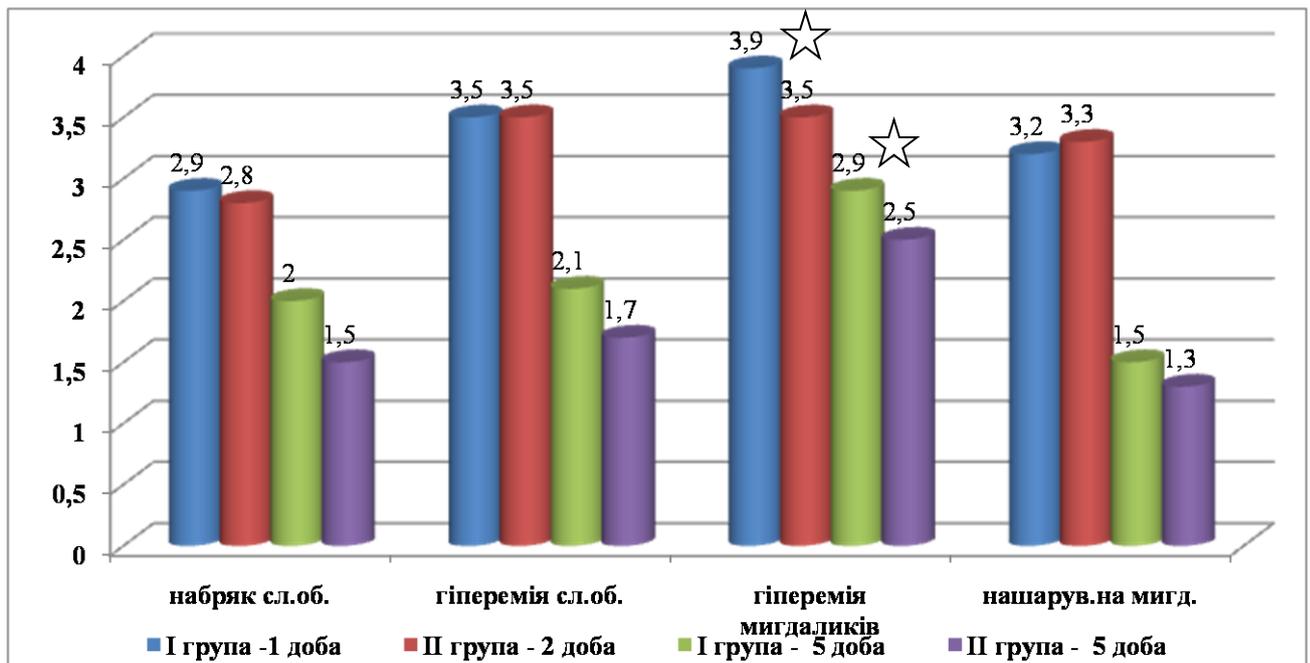
На момент госпіталізації (1-ша доба) спостерігалася статистично значуща різниця ($p < 0,05$) у проявах в'ялості: 3,7 бала у I групі проти 3,2 бала у II групі. До 5-ї доби інтенсивність цього симптому нівелювалася в обох групах до рівня 1,8–1,9 бала, що свідчить про ідентичну ефективність препаратів у відновленні активності пацієнтів.

Показник температури тіла на старті в обох групах був ідентичним (3,5 бала), а до 5-ї доби знизився до 1,0–1,3 бала. При оцінці динаміки температурної реакції встановлено перевагу терапії бензилпеніциліном у пацієнтів I клінічної групи. На 5-ту добу лікування показника температури тіла ≤ 2 бала досягли 98% дітей I клінічної групи проти 85,7% у II клінічній групі. Обчислені показники підтвердили високу ефективність пеніциліну: відносний ризик склав 8,18 (95%ДІ 1,81-16,9), а співвідношення шансів — 4,35 (95%ДІ 3,99-4,73). Показник атрибутивного ризику 0,41 вказує на те, що саме вибір бензилпеніциліну при гострому стрептококовому тонзиліті забезпечує максимально швидку ліквідацію фебрильної лихоманки

Відмова від їжі оцінювалася у 3,7 та 3,3 бала відповідно та суттєво зменшився до 5-ї доби (2,2 та 1,8 бала), що свідчить про відновлення апетиту внаслідок зменшення болю в горлі. Аналіз динаміки симптому «відмова від їжі»

на 5-ту добу терапії не виявив статистично значущої переваги жодної з досліджуваних схем лікування. Позитивна динаміка (зменшення ознаки до ≤ 2 балів) зафіксована у 76,9% дітей I групи та 71,4% — II групи. Розраховані показники відносного ризику (1,33 (95%ДІ 0,71-2,52)) та співвідношення шансів (1,16 (95%ДІ 0,98-1,37)) свідчать про рівноцінний вплив бензилпеніциліну та цефазоліну на швидкість відновлення апетиту у пацієнтів, що корелює з паралельним регресом симптомів болю в горлі та системної інтоксикації в обох клінічних групах

Головний біль та диспептичні прояви були найменш вираженими симптомами в обох групах і швидко купірувалися до мінімальних значень (1,0 бала) на 5-й день терапії (рис.3.3.).



☆(P<0,05)

Рис. 3.3. Порівняльна характеристика об'єктивних фарингоскопічних ознак ротоглотки у дітей з гострим тонзилофарингітом (1-ша та 5-та доба лікування)

Аналіз об'єктивних ознак запалення ротоглотки в динаміці (1-ша та 5-та доба) продемонстрував стійкий регрес локальних проявів захворювання в обох групах. Проте за низкою показників було встановлено статистично значущі розбіжності, що свідчать про різну швидкість відновлення слизової оболонки.

Ступінь гіперемії мигдаликів на 1-шу добу у I групі (бензилпеніцилін) був достовірно вищим і становив 3,9 бала проти 3,5 бала у II групі ($p < 0,05$). На 5-ту добу гіперемія зберігалася в обох групах, проте у дітей, які отримували цефазолін, її інтенсивність була достовірно нижчою — 2,5 бала порівняно з 2,9 бала у групі бензилпеніциліну ($p < 0,05$). На 5-ту добу терапії чверть пацієнтів у групі дітей, які отримували пеніцилін досягли показника регресу гіперемії ≤ 2 балів, а у групі пацієнтів, які отримували цефазолін таких дітей було рівно половина (50%). Відносний ризик склав 0,37 (95%ДІ 0,20-0,66), співвідношення шансів – 0,59 (95%ДІ 0,40-0,86), що корелює з вищою активністю цефазоліну щодо мікробних асоціацій, які обтяжують перебіг запального процесу.

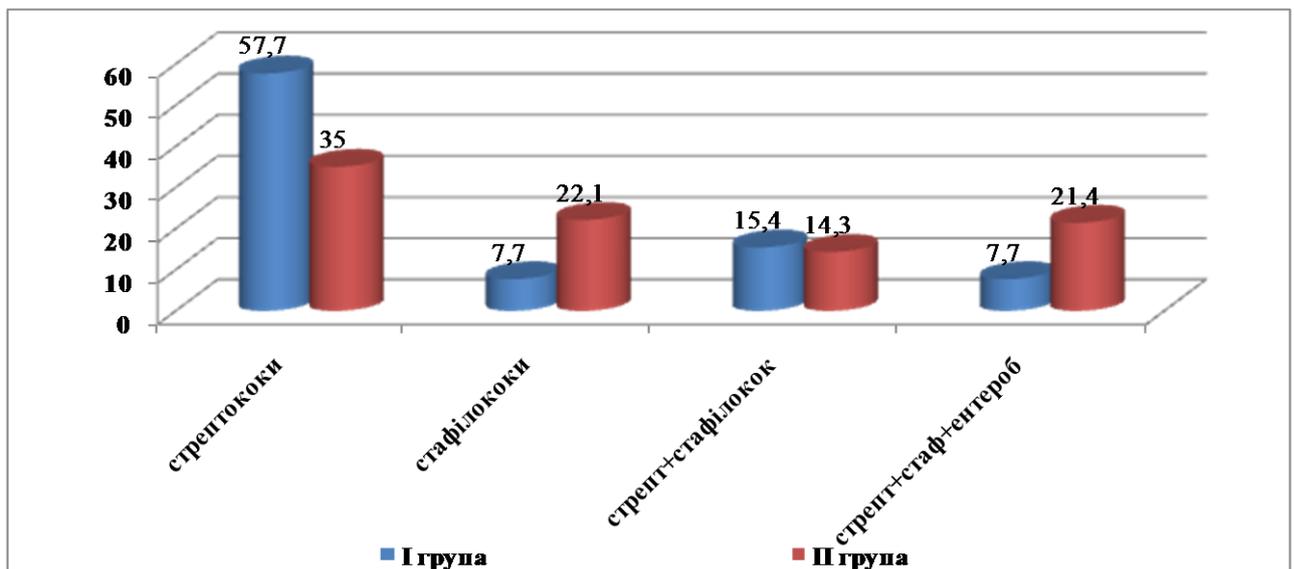
Хоча на старті лікування набряк та гіперемія слизової оболонки ротоглотки були майже ідентичними в обох групах, на 5-ту добу спостерігалася вірогідна перевага у II клінічній групі. Набряк слизової до 5-ї доби у пацієнтів II клінічної групи (цефазолін) набряк зменшився до 1,5 бала, тоді як у I групі він залишався на рівні 2,0 бала ($p < 0,05$). Аналогічно, у II групі вираженість гіперемії слизової на 5-ту добу була достовірно меншою — 1,7 бала проти 2,1 бала у I групі ($p < 0,05$). Динаміка регресу набряку слизової оболонки ротоглотки на 5-ту добу лікування засвідчила дещо вищу ефективність цефазоліну. Суттєвого зменшення набряку (≤ 2 балів) слизової оболонки ротоглотки досягли 92,9% пацієнтів II клінічної групи, тоді як у I клінічній групі цей показник склав 84,6%. Розрахований відносний ризик (0,41 (95%ДІ 0,16-1,07)) вказує на те, що використання цефазоліну дозволяє знизити ймовірність тривалого збереження набряку на 59% ($1 - 0,41 = 0,59\%$) порівняно з бензилпеніциліном. Це підкреслює потужну протинабрякову та протизапальну дію препарату при складних формах тонзиліту. Шанси на збереження набряку в групі цефазоліну в 1,45 раза нижчі 0,69 (95%ДІ 0,63-0,77)), ніж у групі порівняння.

Очищення мигдаликів від патологічних нашарувань відбувалося інтенсивно в обох випадках. На 5-ту добу рівень нашарувань знизився до 1,5 бала (I група) та 1,3 бала (II клінічної групи), що свідчить про ефективну ерадикацію збудника та усунення ексудативних процесів. При оцінці темпів

елімінації нашарувань на мигдаликах встановлено високу та рівнозначну ефективність обох схем антибактеріальної терапії. На 5-ту добу лікування регрес нашарувань до цільового рівня (≤ 2 балів) зафіксовано у 96,2% пацієнтів I групи та 92,8% пацієнтів II групи. Розрахований відносний ризик (0,96 (95%ДІ 0,55-7,03)) та співвідношення шансів (1,47 (95%ДІ 1,38-1,58)) свідчать про відсутність статистично значущої переваги одного з препаратів за цим показником. Це підтверджує, що як бензилпеніцилін при моноінфекції БГСА, так і цефазолін при асоційованих формах забезпечують швидку та ефективну санацію поверхні піднебінних мигдаликів.

3.2. Результати мікробіологічного моніторингу та динаміка морфологічного складу периферичної крові на тлі лікування

При вивченні мікробного пейзажу слизової оболонки мигдаликів у дітей обох груп було встановлено переважання грампозитивної кокової флори, проте структура збудників мала суттєві розбіжності (рис. 3.2.1.).



☆ (P<0,05)

Рис. 3.2.1. Структура збудників гострого тонзилофарингіту у дітей досліджуваних груп за результатами бактеріологічного дослідження при госпіталізації (у %).

Зокрема, стрептококи (монокультура) виявлені у переважної більшості дітей I клінічної групи — 57,7%, що в поєднанні з гострим клінічним початком підтверджує класичну стрептококову етіологію у цій групі. У II групі цей показник був суттєво нижчим і становив 35,7%. Стафілококи (монокультура) зустрічалися значно частіше у пацієнтів II клінічної групи — 21,4%, тоді як у I групі цей збудник у монокультурі висіявся лише у 7,7% випадків. Поєднання стрептокока зі стафілококом спостерігалось з приблизно однаковою частотою в обох групах: 15,4% у I групі та 14,3% у II групі. Трьохкомпонентні асоціації (стрептокок + стафілокок + ентеробактерії) достовірно частіше фіксувалися у II групі — 21,4%, тоді як у I групі такі комбінації зустрічалися лише у 7,7% дітей.

Показники С-реактивного білка (СРБ) є найбільш чутливими лабораторними маркерами системної запальної відповіді. Їхня динаміка дозволяє об'єктивно оцінити швидкість пригнічення бактеріальної активності під впливом обраної антибіотикотерапії (рис.3.2.2.).

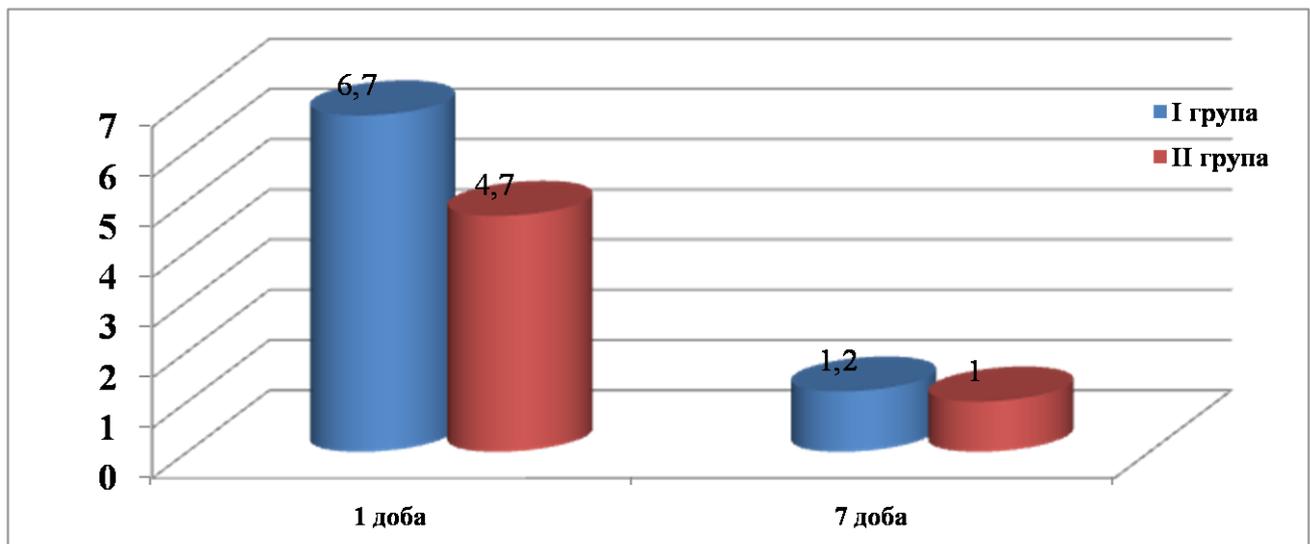


Рис. 3.2.2. Динаміка концентрації С-реактивного білка (мг/л) у сироватці крові дітей досліджуваних груп на фоні антибіотикотерапії.

Для моніторингу інтенсивності запального процесу та оцінки ефективності ерадикаційної терапії було проведено кількісне визначення рівня С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові пацієнтів обох груп. На момент госпіталізації (1-ша доба) у дітей I клінічної групи (бензилпеніцилін) рівень СРБ становив $6,7 \pm 0,4$ мг/л. Вищий показник у цій групі корелює з гострим

маніфестним початком захворювання та вираженою клінічною симптоматикою. У дітей II клінічної групи (цефазолін) рівень СРБ був нижчим і складав $4,7 \pm 0,2$ мг/л. Це може бути наслідком відтермінованої госпіталізації (на 5-ту добу) та попередньої спроби антибіотикотерапії на амбулаторному етапі, що дещо знизило гостроту системної запальної відповіді.

При динамічному дослідженні через 7 днів на фоні проведеної антибіотикотерапії в I клінічній групі рівень СРБ знизився до $1,2 \pm 0,1$ мг/л, що свідчить про ефективне зниження запального процесу. У II клінічній групі показник досяг позначки $1,0 \pm 0,2$ мг/л, фактично повернувшись до фізіологічної норми.

Аналіз гемограми пацієнтів обох груп у динаміці лікування (1-ша та 7-ма доба) продемонстрував виражену позитивну спрямованість змін, що характеризувалася зниженням ознак бактеріального запалення (таблиця 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Динаміка основних показників гемограми у дітей досліджуваних груп на фоні антибіотикотерапії на 1-шу та 7-му доби госпіталізації ($M \pm$)

Показники гемограми	I клінічна група (1-ша доба)	II клінічна група (1-ша доба)	I клінічна група (7-ма доба)	II клінічна група (7-ма доба)	p
Еритроцити, Г/л	$3,9 \pm 0,07$	$4,1 \pm 0,15$	$4,2 \pm 0,08$	$3,8 \pm 0,08$	$>0,05$
Гемоглобін, г/л	$122,4 \pm 2,74$	$122,3 \pm 2,42$	$128,7 \pm 1,93$	$118,8 \pm 1,93$	$>0,05$
Колірний показник	$0,9 \pm 0,01$	$0,9 \pm 0,01$	$0,9 \pm 0,01$	$0,9 \pm 0,01$	$>0,05$
ШОЕ, мм/год	$6,2 \pm 0,29$	$7,2 \pm 3,36$	$4,4 \pm 0,57$	$4,3 \pm 0,57$	$>0,05$
Лейкоцити, Г/л	$9,5 \pm 1,47$	$10,7 \pm 1,91$	$7,1 \pm 0,79$	$7,6 \pm 0,79$	$>0,05$
- еозинофіли, %	$1,6 \pm 0,14$	$2,4 \pm 0,28$	$2,6 \pm 0,41$	$2,1 \pm 0,41$	$>0,05$
- паличкоядерні нейтрофіли, %	$14,8 \pm 0,73$	$13,4 \pm 0,87$	$4,9 \pm 1,78$	$8,6 \pm 1,78$	$>0,05$
- сегментоядерні нейтрофіли, %	$47,2 \pm 1,92$	$50,6 \pm 2,89$	$32,7 \pm 1,99$	$37,9 \pm 0,98$	$>0,05$
- лімфоцити, %	$31 \pm 2,16$	$30 \pm 3,59$	$55,1 \pm 3,75$	$48,3 \pm 2,43$	$>0,05$
- моноцити, %	$4,9 \pm 0,43$	$9,4 \pm 0,55$	$3,7 \pm 0,46$	$3,4 \pm 0,46$	$>0,05$
-					

Примітка: P – критерій Ст'юдента, $P < 0,05$

Лейкоцитарна реакція: на момент госпіталізації в обох групах спостерігався помірний лейкоцитоз ($9,5 \pm 1,47$ Г/л у I групі та $10,7 \pm 1,91$ Г/л у II

групі). До 7-ї доби показники нормалізувалися до рівня $7,1 \pm 0,79$ Г/л та $7,6 \pm 0,79$ Г/л відповідно, що підтверджує елімінацію інфекційного агента. Нейтрофільний зсув: у 1-шу добу фіксувався виражений паличкоядерний зсув вліво ($14,8 \pm 0,73$ % та $13,4 \pm 0,87$ %), який регресував до кінця тижня (до 4,9 % та 8,6 % відповідно), вказуючи на стихання гостроти запального процесу. Швидкість осідання еритроцитів нормалізувалася в обох групах, знизившись з початкових 6,2–7,2 мм/год до 4,3–4,4 мм/год на 7-му добу спостереження. Слід зазначити достовірне зниження рівня моноцитів у II групі (з $9,4 \pm 0,55$ % до $3,4 \pm 0,46$ %), що свідчить про завершення активної фази імунної відповіді.

За даними контрольного лабораторного дослідження на 7-му добу терапії, повна нормалізація рівня лейкоцитів ($\leq 8,9 \cdot 10^9$ Г/л) спостерігалася у 50 % дітей II клінічної групи та у 36 % дітей I групи. Відносний ризик збереження підвищеного рівня лейкоцитів у групі цефазоліну (0,56 (95%ДІ 0,32-0,99)), співвідношення шансів на збереження запальних змін у крові в групі цефазоліну в 1,25 рази нижчі (0,75 (95%ДІ 0,54-1,03)) ніж у групі порівняння.

Аналіз результатів дослідження продемонстрував, що ефективність антибактеріальної терапії при гострому тонзилофарингіті у дітей безпосередньо залежить від диференційованого підходу до вибору препарату з урахуванням анамнезу та етіологічної структури. Встановлено, що при типовому перебігу захворювання (I клінічна група) бензилпеніцилін є ефективним препаратом для швидкої ліквідації системної запальної відповіді, що підтверджується найвищим показником відносного ризику щодо нормалізації температури тіла (СШ = 8,18; $p < 0,05$).

Водночас у пацієнтів з обтяженим фармакологічним анамнезом та ризиком мікробних асоціацій (II клінічна група) застосування цефазоліну забезпечує вищу динаміку регресу місцевих симптомів — гіперемії (СШ = 0,37) та набряку мигдаликів (СШ = 0,41), що на 59–63% знижує ймовірність затяжного перебігу локального запалення порівняно з пеніцилінотерапією. Це зумовлює значно швидше відновлення активності дитини (купірування в'ялості, СШ = 3,26) та прискорену нормалізацію гематологічного профілю (лейкоцити $\leq 8,9 \cdot 10^9$ Г/л; СШ = 0,7) до 7-ї доби лікування.

Рівноцінна ефективність обох препаратів щодо елімінації нашарувань (СШ = 0,96) та відновлення апетиту (СШ = 1,33) на тлі повної нормалізації рівня С-реактивного білка (1,0–1,2 мг/л) підтверджує, що обидві тактики забезпечують стійку клініко-лабораторну ремісію.

РОЗДІЛ V

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ

Пацієнти II клінічної групи розпочинали стаціонарне лікування пізніше (на 5-ту добу хвороби), ніж пацієнти I клінічної групи (на 2,85 добу). Проте використання цефазоліну у II групі забезпечило порівнянню з бензилпеніциліном тривалість госпіталізації, що вказує на високу ефективність цефалоспоринів I покоління навіть при відтермінованому старті етіотропної терапії». Пізніша госпіталізація у II групі (5-й день) часто супроводжується ризиком приєднання вторинної флори або формування бактеріальних асоціацій. Саме тому вибір цефазоліну (який є більш стійким до ферментів стафілококів) у цій групі виглядає клінічно виправданим як «терапія порятунку» при затяжному старті. Ранній початок терапії в I групі (на 2,85 день) бензилпеніциліном відповідає стратегії негайної ерадикації БГСА, що максимально знижує ризик ревматичних ускладнень.

Пацієнти I клінічної групи у 100% випадків мали гострий початок хвороби, що є патогномонічним для стрептококової інфекції. У II групі кожен п'ятий випадок (21,4%) мав поступовий розвиток симптомів. Статистично вірогідна різниця ($p < 0,05$) між групами за характером початку хвороби дозволяє припускати, що вибір бензилпеніциліну максимально обґрунтований у дітей з гострим початком захворювання, згідно з протоколами, що орієнтовані на пряму дію проти БГСА. Для пацієнтів ж з поступовим або затяжним початком (II клінічної групи) вибір цефазоліну є раціональним, оскільки в таких випадках частіше зустрічаються асоціації збудників, стійких до звичайних пеніцилінів.

Висока питома вага лакунарних форм та фаринготонзилітів в обох групах обґрунтовує доцільність госпіталізації пацієнтів та призначення парентеральної антибіотикотерапії бета-лактамами антибіотиками для досягнення швидкого клінічного ефекту та запобігання гнійним ускладненням.

Середня тривалість лікування в стаціонарі була практично однаковою в обох клінічних групах $9,58 \pm 2,0$ та $9,64 \pm 2,1$ доби відповідно, що свідчить про високу та порівнянню терапевтичну ефективність бензилпеніциліну та

цефазоліну. Середній термін ушпиталення відповідає сучасним стандартам ерадикаційної терапії БГСА-інфекції, яка має тривати щонайменше 10 днів для запобігання розвитку ревматичних ускладнень та гломерулонефриту. Більшість дітей отримували повний курс антибіотика безпосередньо в стаціонарі.

Важливим аспектом дослідження став аналіз інфекційного анамнезу пацієнтів, зокрема частоти епізодів гострого тонзиліту протягом останнього року. Вища частота рецидивів у I групі (4 рази) може пояснювати вибір бензилпеніциліну як спробу «радикальної» ерадикації БГСА у дітей з обтяженим анамнезом. Частота 4 рази на рік часто вказує на те, що попередні курси терапії (можливо, амбулаторні) не забезпечили повної ерадикації збудника або дитина постійно реінфікується в організованому колективі або ж вищий ризик колонізації ротоглотки мікрофлорою (напр. *S. aureus*, *H. influenzae*), яка виробляє бета-лактамази.

Кожен п'ятий пацієнт у групі цефазоліну та кожен сьомий у групі бензилпеніциліну мали обтяжений алергологічний фон. Незважаючи на наявність алергічних проявів в анамнезі, жодна дитина з цих груп не мала підтверженої гіперчутливості до пеніцилінів або цефалоспоринів на момент включення у дослідження (згідно з критеріями виключення). Використання парентеральних форм (в/в та в/м) у дітей з обтяженим фоном обумовлює необхідність ретельного моніторингу першої ін'єкції та вимагає готовності до надання невідкладної допомоги, що було враховано при проведенні стаціонарного лікування.

Епідеміологічний анамнез у дітей I клінічної групи був частіше обтяжений контактами по тонзиліту (11,5%), ніж у II групі (0%). Це може вказувати на більш виражену циркуляцію БГСА серед оточення пацієнтів I клінічної групи та підкреслює необхідність суворого дотримання принципів антибіотикотерапії для розриву епідеміологічного ланцюга та повної ерадикації збудника.

Майже кожна третя дитина у групі цефазоліну (30,8%) отримувала антибактеріальну терапію на амбулаторному етапі, що у 1,6 рази частіше, ніж у групі бензилпеніциліну (19,2%). Це вказує на вищу частоту випадків

неефективності стартового амбулаторного лікування у пацієнтів II клінічної групи та обґрунтовує доцільність переходу на парентеральне введення цефалоспоринів I покоління як більш потужного етапу госпітальної терапії.

Аналіз догоспітального етапу показав, що тривалість неефективної антибіотикотерапії в обох групах відповідала термінам первинної оцінки ефективності (2,75 – 3,2 доби). Коротший термін у II групі на фоні використання препаратів широкого спектра вказує на швидке формування клінічної резистентності або високу агресивність збудника, що потребувало негайної ескалації терапії та переходу на парентеральний цефазолін.

На старті дослідження діти I клінічної групи мали достовірно вищий рівень больового синдрому та дисфагії (на 0,8–0,9 бала вище, ніж у II групі, $p < 0,05$). Це створює умови для оцінки швидкості анальгетичного та протизапального ефекту бензилпеніциліну в умовах максимальної вираженості симптомів. Для II клінічної групи нижчі бали (2,5–2,8) можуть бути наслідком того, що діти госпіталізувалися пізніше (на 5-ту добу), і гострота початкового запалення могла дещо знизитися або бути частково пригніченою попереднім (хоч і неефективним) прийомом антибіотиків амбулаторно. Таким чином, застосування обох схем лікування забезпечило достовірне зменшення клінічних проявів до 5-ї доби спостереження. Проте у групі цефазоліну відмічався більш виражений регрес суб'єктивного дискомфорту (до 1,3 бала проти 1,9 бала в I групі, $p < 0,05$), що може свідчити про швидшу санацію вогнища інфекції у дітей з обтяженим фармакологічним анамнезом.

Встановлено, що пацієнти I клінічної групи на момент госпіталізації мали достовірно вищі показники нездужання та в'ялості, що корелює з гострим маніфестним початком хвороби. До 5-ї доби спостереження застосування як бензилпеніциліну, так і цефазоліну призвело до достовірного зниження всіх маркерів інтоксикації, при цьому у групі цефазоліну спостерігався більш низький рівень залишкового нездужання ($p < 0,05$).

За даними фарингоскопічного обстеження, застосування цефазоліну забезпечило достовірно швидше зменшення набряку та гіперемії слизової оболонки ротоглотки до 5-ї доби спостереження ($p < 0,05$). Вища інтенсивність

гіперемії мигдаликів у I групі на старті лікування (3,9 бала) узгоджується з даними про більш гострий перебіг хвороби у цих пацієнтів, проте сповільнений регрес цього показника до 5-ї доби порівняно з II групою вказує на виражену інтенсивність запального процесу.

Бактеріологічний профіль пацієнтів I клінічної групи характеризувався переважанням стрептококової моноінфекції (57,7%), тоді як у II групі спостерігалася значна питома вага стафілококів та складних мікробних асоціацій (сумарно 57,1%). Це підтверджує необхідність використання цефалоспоринів I покоління у пацієнтів II клінічної групи для подолання потенційної резистентності, зумовленої ко-патогенами.

Встановлено, що застосування як бензилпеніциліну, так і цефазоліну призводить до достовірної нормалізації рівня С-реактивного білка до кінця курсу лікування. Вищі стартові показники СРБ у I групі (6,7 мг/л) відображають гостроту бактеріальної агресії при стрептококовій моноінфекції, тоді як швидка нормалізація цього маркера в II групі (до 1,0 мг/л) підкреслює адекватність вибору цефазоліну при змішаній етіології тонзиліту.

Відсутність статистично значущих розбіжностей ($p > 0,05$) між показниками крові I та II груп на 7-му добу свідчить про те, що обидва антибактеріальні препарати (бензилпеніцилін та цефазолін) однаково ефективно забезпечують гематологічну санацію та ліквідацію системної запальної відповіді.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що клінічний профіль пацієнтів I клінічної групи відповідав класичному перебігу гострого стрептококового тонзиліту зі 100% гострим початком, у 11,5% — підтверджений епідеміологічний контакт та рецидиви з подальшим бактеріологічним підтвердженням монокультури бета-гемолітичного стрептокока групи А, що підтверджує доцільність використання бензилпеніциліну як етіотропного препарату «першої лінії» для забезпечення повної ерадикації збудника у даній категорії хворих

2. За умови наявності обтяженого фармакологічного анамнезу у вигляді попередньо неефективної протимікробної терапії, поступового початку з відтермінованою госпіталізацією пізніше 4-ї доби є обґрунтованим призначення цефазоліну.

3. Незважаючи на те, що при госпіталізації пацієнти I клінічної групи мали достовірно вищу інтенсивність симптомів (біль у горлі — 3,4 бала, дисфагія — 3,6 бала, нездужання — 3,9 бала; $p < 0,05$), ефективність терапії, оцінена на 5-ту добу, в обох групах продемонструвала рівноцінну позитивну динаміку без статистично значущої різниці показників (біль у горлі — 1,9 та 1,5 бала, дисфагія — 2 та 1,6 бала, нездужання — 1,9 та 1,5 бала; $p > 0,05$).

4. Лабораторне підтвердження одужання зафіксовано за даними динаміки С-реактивного білка, який до кінця лікування знизився до норми (1,0–1,2 мг/л) в обох групах. Аналіз гемограми на 7-му добу не виявив статистично значущої різниці між групами спостереження ($p > 0,05$): рівень лейкоцитів склав $7,1 \pm 0,79$ Г/л та $7,6 \pm 0,79$ Г/л, а паличкоядерних нейтрофілів — $4,9 \pm 1,78\%$ та $8,6 \pm 1,78\%$ відповідно, що свідчить про рівнозначну ефективність обох препаратів у забезпеченні лабораторної ремісії, попри відмінності в етіологічній структурі захворювання.

5. За результатами бактеріологічного дослідження встановлено, що у I клінічній групі домінувала стрептококова моноінфекція, що обґрунтовує використання природних пеніцилінів. У II клінічній групі виявлено високу питому вагу стафілококів або мікст з переважанням нестрептококової

бактеріальної флори, що потребувало застосування цефазоліну як препарату, стійкого до стафілококових бета-лактамаз.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ

3. При госпіталізації дітей із гострим тонзилофарингітом вибір стартового антибіотика має базуватися на оцінці попереднього лікування та термінів захворювання. У випадках класичного перебігу (гострий початок, підтверджена стрептококова етіологія) рекомендовано дотримуватися «золотого стандарту» — бензилпеніциліну. Проте, за умови неефективності амбулаторної терапії (зокрема макролідами чи цефалоспоринами III покоління) та госпіталізації пізніше 4-ї доби, доцільним є призначення цефазоліну, що дозволяє подолати резистентність мікробних асоціацій та забезпечити швидкий регрес симптомів.

4. Для об'єктивної оцінки ефективності терапії та визначення термінів її завершення рекомендовано використовувати динаміку С-реактивного білка (нормалізація до 1,0–1,2 мг/л) у поєднанні з показниками гемограми на 7-му добу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Oliver J, Malliya Wadu E, Pierse N, Moreland NJ, Williamson DA, Baker MG. Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12(3):e0006335.
2. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012;55(10):e86-102.
3. Nizet V, Arnold JC. Streptococcus pyogenes (Group A Streptococcus). In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th edn. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
4. Rimoin AW, Walker CL, Chitale RA, et al. Variation in clinical presentation of childhood group A streptococcal pharyngitis in four countries. *J Trop Pediatr* 2008;54(5):308-12.
5. Canadian Pediatric Society. Five Things Physicians and Patients Should Question. *Choosing Wisely Canada: Pediatrics* 2016 [updated July 2019: <https://choosingwiselycanada.org/paediatrics/> (Accessed October 20, 2020).
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sore throat (acute): Antimicrobial prescribing NG84 published 26 January 2018: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84> (Accessed October 20, 2020).
7. Little P, Hobbs FD, Moore M, et al. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: Randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ* 2013;347:f5806.
8. Dingle TC, Abbott AN, Fang FC. Reflexive culture in adolescents and adults with group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2014;59(5):643-50.
9. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9(9):CD004417.
10. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7(7):CD010502.

11. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious D. Group A Streptococcal Infections. . In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
12. Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: A noninferiority trial. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(9):761-7.
13. Wong T, Atkinson A, t'Jong G, Rieder MJ, Chan ES, Abrams EM. Beta-lactam allergy in the paediatric population. *Paediatr Child Health* 2020;25(1): www.cps.ca/en/documents/position/beta-lactam-allergy.
14. Sadeghirad B, Siemieniuk RAC, Brignardello-Petersen R, et al. Corticosteroids for treatment of sore throat: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2017;358:j3887.
15. Hysmith ND, Kaplan EL, Cleary PP, Johnson DR, Penfound TA, Dale JB. Prospective longitudinal analysis of immune responses in pediatric subjects after pharyngeal acquisition of Group A streptococci. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(2):187-96.
22. Dunaway SB, Maxwell CL, Tantalo LC, Sahi SK, Marra CM. Neurosyphilis Treatment Outcomes After Intravenous Penicillin G Versus Intramuscular Procaine Penicillin Plus Oral Probenecid. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 11;71(2):267-273. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
23. Gillam DG, Turner W. Antibiotics in the treatment of periodontal disease: a guide for the general dental practitioner. *Prim Dent J*. 2014 Aug;3(3):43-7. [[PubMed](#)]
24. Wyber R, Taubert K, Marko S, Kaplan EL. Benzathine Penicillin G for the Management of RHD: Concerns About Quality and Access, and Opportunities for Intervention and Improvement. *Glob Heart*. 2013 Sep;8(3):227-34. [[PubMed](#)]
25. Workowski KA, Bolan GA., Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015 Jun 05;64(RR-03):1-137. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
26. Fisher JF, Mobashery S. Constructing and deconstructing the bacterial cell wall. *Protein Sci*. 2020 Mar;29(3):629-646. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

27. Espinosa-Gongora C, Jessen LR, Kieler IN, Damborg P, Bjørnvad CR, Gudeta DD, Pires Dos Santos T, Sablier-Gallis F, Sayah-Jeanne S, Corbel T, Nevière A, Hugon P, Saint-Lu N, de Gunzburg J, Guardabassi L. Impact of oral amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid treatment on bacterial diversity and β -lactam resistance in the canine faecal microbiota. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Feb 01;75(2):351-361. [[PubMed](#)]
28. Barker CI, Germovsek E, Sharland M. What do I need to know about penicillin antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2017 Feb;102(1):44-50. [[PubMed](#)]
29. Wilson RC, Arkell P, Riezk A, Gilchrist M, Wheeler G, Hope W, Holmes AH, Rawson TM. Addition of probenecid to oral β -lactam antibiotics: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2022 Aug 25;77(9):2364-2372. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
30. Robbins N, Gilbert M, Kumar M, McNamara JW, Daly P, Koch SE, Conway G, Effat M, Woo JG, Sadayappan S, Rubinstein J. Probenecid Improves Cardiac Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction In Vivo and Cardiomyocyte Calcium Sensitivity In Vitro. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jan 13;7(2) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
31. Guilhaumou, R. Benaboud, S. Bennis, Y. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d’Anesthésie et Réanimation—SFAR). *Crit Care.* 2019; 23
32. Blot, S.I. Pea, F. Lipman, J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient—concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014; 77:3-11
33. Van der Heggen, T. Dhont, E. Peperstraete, H. Augmented renal clearance: a common condition in critically ill children. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34:1099-1106
34. Thakkar, N. Salerno, S. Hornik, C.P. Clinical pharmacology studies in critically ill children. *Pharm Res.* 2017;34:7-24

35. De Cock, P.A.J.G. Mulla, H. Desmet, S. Population pharmacokinetics of cefazolin before, during and after cardiopulmonary bypass to optimize dosing regimens for children undergoing cardiac surgery. *J Antimicrob Chemother.* 2016; dkw496
36. Himebauch, A.S. Sankar, W.N. Flynn, J.M. Skeletal muscle and plasma concentrations of cefazolin during complex paediatric spinal surgery. This Article is accompanied by Editorial Aew147. *Br J Anaesth.* 2016;117:87-94
37. Thakkar, N. Salerno, S. Hornik, C.P. Clinical pharmacology studies in critically ill children. *Pharm Res.* 2017;34:7-24
38. Фінське медичне товариство Duodecim, Фінська асоціація центральної практики, Фінське отоларингологічне товариство, Товариство інфекційних захворювань Фінляндії, Товариство клінічних мікробіологів. Біль у горлі. Зведення поточної медичної допомоги. 2020; <https://www.kaupahoito.fi/en/ccs00095>. Дата звернення: 11 червня 2022 року.
39. Шотландська мережа міжвузівських рекомендацій. Лікування болю в горлі та показання до тонзилектомії: національна клінічна рекомендація. 2010. Доступно за посиланням: <https://www.sign.ac.uk/media/1055/sign117.pdf>. Дата звернення: 29 квітня 2022 року.
40. Національний інститут охорони здоров'я та досконалості медичного обслуговування. Біль у горлі (гострий): призначення антимікробних препаратів [NG84]. 2018. Доступно за посиланням: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84>. Дата звернення: 26 квітня 2022 року.