

Рациональная антимикробная терапия А-стрептококкового тонзиллита – основа первичной профилактики ревматической лихорадки

Б.С. Белов

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Проблема острого тонзиллита, вызванного β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), остается актуальной. Представлены данные, свидетельствующие о возрождении высоковирулентной БГСА-инфекции и нарастании частоты ее осложнений (острая ревматическая лихорадка, синдром токсического шока), обоснована необходимость рациональной антибактериальной терапии данной патологии. Препаратами выбора для лечения острых форм БГСА-тонзиллита являются пенициллины (амоксиклав, бензатин-пенициллин, феноксиметилпенициллин) и цефалоспорины I поколения (цефадроксил), а при непереносимости β -лактамов — макролиды (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, джозамицин, мидекамицин). При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита, когда вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими β -лактамазы, достаточно высока, применяют ингибитор-защищенные пенициллины (амоксиклав-клавуланат) или цефалоспорины II поколения (цефуроксим-аксетил). Антибиотики — линкозамы (линкомицин, клиндамицин) используют в терапии острого и хронического БГСА-тонзиллита как препараты резерва.

Ключевые слова: А-стрептококковый тонзиллит, антибиотикотерапия.

Контакты: Борис Сергеевич Белов belovbor@yandex.ru

RATIONAL ANTIMICROBIAL THERAPY FOR GROUP A STREPTOCOCCAL TONSILLITIS IS THE BASIS FOR THE PRIMARY PREVENTION OF RHEUMATIC FEVER

B.S. Belov

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Acute tonsillitis caused by group A β -hemolytic streptococcus (GABHS) remains an urgent problem. The paper provides evidence that suggests the resurgence of high-virulence GABHS infection and the increase in the frequency of its complications (acute rheumatic fever, toxic shock syndrome) and that there is a need for rational antibacterial therapy for this pathology. The drugs of choice for the treatment of the acute forms of GABHS tonsillitis are penicillins (amoxicillin, benzathine penicillin, phenoxymethylpenicillin) and first-generation cephalosporins (cefadroxil) and those for intolerance of β -lactam antibiotics are macrolides (spiramycin, azithromycin, roxithromycin, clarithromycin, josamycin, and midecamycin). Inhibitor-protected penicillins (amoxicillin-clavulanate) or second-generation cephalosporins (cefuroxime axetil) are administered in case of chronic recurrent GABHS tonsillitis when the probability of colonization of an infection focus by β -lactamase-producing microorganisms is rather high. The antibiotics lincosamines (lincomycin, clindamycin) are used as reserve drugs in therapy for acute and chronic GABHS tonsillitis.

Key words: group A streptococcal tonsillitis, antibiotic therapy.

Contact: Boris Sergeyevich Belov belovbor@yandex.ru

Острый тонзиллит (ангина)* характеризуется острым воспалением одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца (чаще — небных миндалин) и относится к числу широко распространенных инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей.

Наиболее значимым бактериальным возбудителем острого тонзиллита является β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА). По данным метаанализа [1], частота выделения БГСА у детей и подростков с синдромом «воспаленного горла» (sore throat) составляет 23–58% (табл. 1). Реже острый тонзиллит вызывают вирусы, стрептококки групп С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*,

Corynebacterium diphtheria (дифтерия), анаэробы и спирохеты (ангина Симановского—Плаута—Венсана), крайне редко — микоплазмы и хламидии [2].

БГСА передается воздушно-капельным путем. Вероятность заражения увеличивается при высокой обсемененности и тесном контакте с больным. Источниками инфекции являются больные и (реже) бессимптомные носители. Характерна быстрота распространения инфекции, особенно в организованных коллективах. Поражаются преимущественно дети 5–15 лет и лица молодого возраста. Точные данные официальной статистики по БГСА-инфекциям отсутствуют. Однако, как свидетельствуют результаты американских исследователей [3], практически каждый ребенок, достигший 5 лет, имеет в анамнезе перенесенную БГСА-инфекцию глотки, а к 13 годам количество эпизодов заболевания достигает трех. При этом прямые и косвенные расходы,

*В зарубежной литературе широко используются взаимозаменяемые термины «тонзиллофарингит» и «фарингит».

ЛЕКЦИЯ

Таблица 1. Частота выделения БГСА из зева при синдроме «воспаленного горла» [1, в модификации]

Страна, год	Возраст, годы	Число больных	Частота выделения БГСА, %
США, 1975	≤14	213	31
Австралия, 1976	6–16	47	45
США, 1988	2–12	136	32
США, 1990	<19	375	33
Дания, 1992	≤14	466	42
США, 1992	<18	65 463	23
Нидерланды, 1993	4–14	80	58
Ирландия, 1996	4–11	86	48
Швеция, 1997	3–15	106	34
Канада, 1998	3–14	94	36
Шри-Ланка, 1998	3–12	137	45
Канада, 2004	3–17	454	34
Египет/Хорватия/Бразилия, 2005	5–12	916	33

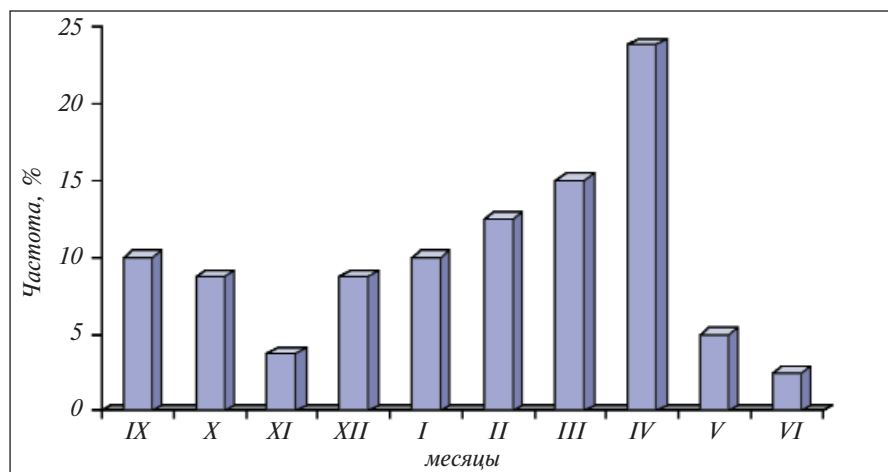


Рис. 1. Сезонная частота острых БГСА-тонзиллитов [5]

связанные с каждым случаем БГСА-тонзиллита/фарингита, составляют 205 долларов США. При экстраполяции этих данных на все население США указанная стоимость колеблется от 224 до 539 млн долларов ежегодно [4].

Наиболее высокая заболеваемость БГСА-тонзиллитом/фарингитом наблюдается ранней весной (рис. 1). Фарингиты, вызванные вирусом гриппа, коронавирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, возникают преимущественно в осенне-зимний период.

К концу XX в. произошли существенные изменения в эпидемиологии БГСА-инфекций и, что особенно важно, их тяжелых осложнений, обусловленных возрождением высоковирулентных А-стрептококковых штаммов, относящихся к серотипам М-1, М-3, М-5 и М-18. Последнее обстоятельство

послужило одним из побудительных моментов того, что в середине 80-х годов прошлого столетия в США, стране, имевшей наиболее благоприятные медико-статистические показатели, разразилась вспышка острой ревматической лихорадки (ОРЛ) среди детей и молодых взрослых. Причем в основном заболевали дети из семей, годовой достаток которых превышал средний по стране (т. е. отдельное жилище, полноценное питание, возможность своевременного получения квалифицированной медицинской помощи). Примечательно, что в большинстве случаев диагноз ОРЛ был поставлен с опозданием. Среди наиболее вероятных причин данной вспышки далеко не последнюю роль сыграл и так называемый врачебный фактор. Как оказалось, многие молодые врачи никогда не видели больных с ОРЛ, не предполагали возможности циркуляции стрептококка в школьных коллективах, не знали о профилактическом значении пенициллина и часто вообще не подозревали, что при БГСА-тонзиллитах/фарингитах нужно применять антибиотики.

В конце 80-х—начале 90-х годов прошлого века из США и ряда стран Западной Европы стали поступать сообщения о чрезвычайно тяжелой инвазивной БГСА-инфекции, протекающей с гипотензией, коагулопатией и полиорганной недостаточностью. Для обозначения этого состояния был предложен термин «синдром стрептококкового токсического шока» (streptococcal toxic shock-like syndrome), по аналогии со стафилококковым токсическим шоком. И хотя основными «входными воротами» для этой угрожающей жизни инфекции служили кожа и мягкие ткани, в 10–20% случаев заболевание ассоциировалось с первичным

очагом, локализующимся в лимфоидных структурах носоглотки. Более того, при анализе инвазивных БГСА-инфекций в США в 1985–1992 гг. установлено, что кривые заболеваемости ОРЛ и синдромом токсического шока стрептококкового генеза были очень схожими как по времени, так и по амплитуде (рис. 2).

Клиническая картина БГСА-тонзиллита хорошо известна и представлена в ряде публикаций, доступных для российских врачей [7–9]. В данной статье хотелось бы еще раз подчеркнуть, что диагноз БГСА-тонзиллита должен быть подтвержден микробиологическим исследованием мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. Однако культуральный метод не позволяет дифференцировать активную инфекцию от БГСА-носительства, а

ПЕРВЫЙ ШАГ
К НОВЫМ
ПОБЕДАМ



ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®

амоксциллин, 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг



Рег. уд.: ЛС-001852

- Препарат выбора при неосложненных инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов^{1,2}
- Обладает высокой активностью в отношении ключевых возбудителей респираторных инфекций (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*)^{3,4,5}
- Обеспечивает самую высокую биодоступность среди твердых лекарственных форм амоксициллина (93%), сопоставимую с инъекциями⁶
- Благодаря низкой «остаточной» концентрации, в 4 раза меньше, чем амоксициллин в капсулах, воздействует на нормальную микрофлору кишечника⁶

1. Чучалин А. Г. и соавт. КМАХ 2006; 8: 54–86.

2. Страчунский Л. С. и соавт. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии 2007; 248–266.

3. Козлов Р. С. и соавт. КМАХ 2006; 8: 33–47.

4. Козлов Р. С. и соавт. КМАХ 2005; 7: 154–166.

5. Стнопальников А. И. и соавт. Российские медицинские вести 2006; 1: 4–18.

6. Бодильский М. Р. и соавт. Лечащий врач 2000; 1: 4–8.

ЛЕКЦИЯ

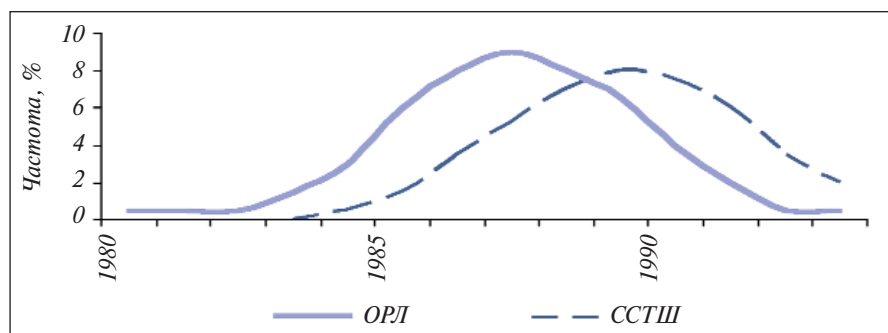


Рис. 2. Частота ОРЛ и синдрома стрептококкового токсического шока (ССТШ) в США [6]

Таблица 2. Шкала McIsaac для диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита [10, в модификации]

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфатических узлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст, годы:	
<15	1
15–45	0
>45	-1

Алгоритм назначения АБТ при отсутствии условий для микробиологического исследования:

- 0–1 балл — АБТ не показана
- 2 балла — АБТ по усмотрению врача
- 3–5 баллов — АБТ

Примечание. АБТ — антибактериальная терапия.

Таблица 3. Эффективность пенициллина V при лечении БГСА-инфекций глотки [14–20]

Суточная доза, мг (кратность)	Бактериологическая эффективность, %
375 (3)	89
750 (3)	89
500 (2)	90
1000 (2)	87
750 (3)	86
500 (2)	72
750 (3)	82
750 (3)	92
1000 (4)	89
1000 (2)	94

современным экспресс-тестам, несмотря на их высокую специфичность, свойственна сравнительно низкая чувствительность, т. е. отрицательный результат быстрой диагностики не исключает стрептококковую этиологию заболевания.

В настоящее время канадскими авторами [10] разработан и испытан на большой группе пациентов клинический алгоритм, позволяющий при первом осмотре больного предположить наличие БГСА-инфекции глотки и, соответственно, решить вопрос о назначении эмпирической

антимикробной терапии при невозможности выполнения микробиологического исследования (табл. 2). Данный алгоритм достаточно прост и удобен в применении в амбулаторных условиях. Наличие у больного каждого из симптомов, указанных в таблице, соответствует 1 баллу. Суммирование полученных данных (с поправкой на возраст пациента) дает в итоге значение, на основании которого принимается решение. Разумеется, указанный алгоритм ни в коей мере не является полноценной альтернативой микробиологическому исследованию, но в определенной степени он способствует ограничению применения антибиотиков у пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей иной этиологии.

Учитывая возможность спонтанного купирования клинической симптоматики БГСА-тонзиллита и выздоровления без каких-либо осложнений, некоторые врачи при курации таких больных совершенно необоснованно отдают предпочтение местному лечению (полоскание, ингаляции и т. д.) в ущерб системной антибиотикотерапии. Подобный подход представляется совершенно неправильным и даже вредным для больного из-за угрозы развития весьма серьезных последствий.

На сегодняшний день истинные причины упомянутого возрождения высоковирулентной БГСА-инфекции полностью не раскрыты. В связи с этим точный диагноз и **обязательная** рациональная антибиотикотерапия БГСА-тонзиллита (в том числе его малосимптомных форм) стали играть еще более важную роль как в контроле за распространением этих инфекций, так и в профилактике осложнений.

К одной из первых публикаций об успешном применении пенициллина G (бензилпенициллина) при БГСА-инфекции относится датированная 1948 г. работа из Дании [11]. Однако истинное значение пенициллина было установлено несколькими годами позже в исследованиях, выполненных с привлечением солдат-новобранцев одной из баз ВВС США в штате Вайоминг. При этом частота развития ОРЛ среди лиц с ангиной, леченных депо-формой пенициллина G, была в 23 (!) раза меньше, чем в группе, не получавшей лечение [12, 13].

В конце 1950-х годов в клиническую практику была внедрена кислотоустойчивая лекарственная форма препарата (пенициллин V, феноксиметилпенициллин), что позволило проводить успешную терапию БГСА-инфекций глотки при пероральном приеме антибиотика. В дальнейшем эффективность и безопасность пенициллинов была

ЛЕКЦИЯ

подтверждена в многочисленных клинических исследованиях (табл. 3) с участием большого количества пациентов (детей и взрослых).

Хотя БГСА по-прежнему сохраняет практически полную чувствительность к β -лактамам антибиотикам, в последние годы отмечаются проблемы при лечении тонзиллитов, вызванных этим микроорганизмом. По данным разных авторов, частота неудач пенициллинотерапии БГСА-тонзиллитов составляет 24–30% и даже 38% (рис. 3). В качестве возможных причин этого явления называются следующие:

- низкая приверженность больных лечению. Известно, что более чем у половины пациентов на 4-й день болезни исчезают лихорадка и боль в горле, а к концу 6-х суток клиническая симптоматика БГСА-тонзиллита купируется практически полностью. В связи с этим многие больные самостоятельно прекращают прием антибиотика. По имеющимся данным, при назначении стандартной 10-дневной схемы пенициллинотерапии на 9-е сутки продолжали прием препарата всего 8% больных [27]. Более того, анализ причин упомянутой вспышки ОРЛ в США позволил выявить, что в 10–15% случаев имело место несоблюдение сроков лечения пенициллином предшествовавшей заболеванию БГСА-инфекции глотки;

- гидролиз пенициллина специфическими ферментами — β -лактамазами, которые продуцируются микроорганизмами — копатогенами (*S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др.), присутствующими в глубоких тканях миндалин при хроническом тонзиллите (табл. 4). Известно, что у здоровых лиц миндалин в норме колонизированы ротоглоточной микрофлорой, представляющей около 100 различных видов микробов-комменсалов. При наличии хронического воспалительного процесса в миндалинах и под влиянием антибиотиков состав оральной флоры претерпевает изменения, выражающиеся в нарастании числа штаммов бактерий, способных продуцировать β -лактамазы (феномен селективного прессинга). Показано, что к концу XX в. частота выявляемости копатогенов, продуцирующих β -лактамазы, у детей с хроническим рецидивирующим тонзиллитом повысилась до 94% (рис. 4);

- реинфицирование БГСА. Риск реинфекции особенно велик в закрытых и полужакрытых коллективах (детские сады, школы, училища, дневные стационары и т. д.). Сообщают, что реинфекция может развиваться при контакте как с инфицированным лицом, так и с контаминированными предметами. Среди 104 детей, получивших 10-дневный курс пенициллина по поводу БГСА-тонзиллита, *A*-стрептококки были выделены повторно на съемных ортодонтических приспособлениях (19% случаев) и на зубных щетках (11% случаев). Авторы делают вывод о том, что упомянутые предметы, вероятно, могут быть источником реинфекции у некоторых больных [30];

- нарушение колонизационной резистентности. Представители сапрофитной микрофлоры глотки α -стрептокок-

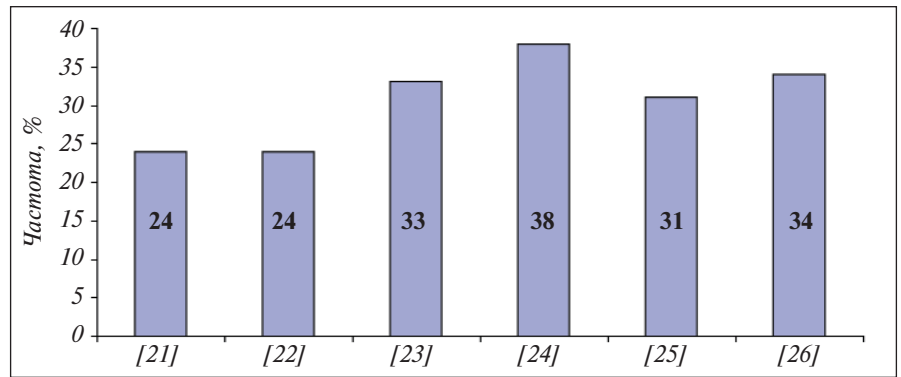


Рис. 3. Частота неудач применения пенициллина при БГСА-инфекциях глотки, по данным разных исследований

Таблица 4. Глубокая микрофлора миндалин при хроническом тонзиллите [28, в модификации]

Микроорганизм	Число штаммов
<i>Staph. aureus</i>	27 (100)*
<i>Staph. epidermidis</i>	6 (33)
<i>M. catarrhalis</i>	20 (90)
<i>H. influenzae</i>	33 (52)
<i>H. parainfluenzae</i>	4 (100)
<i>Ps. aeruginosa</i>	2 (100)
<i>E. coli</i>	1 (100)
Всего	93 (76)

Примечание. * — в скобках указана частота (в %) штаммов, продуцировавших β -лактамазы.

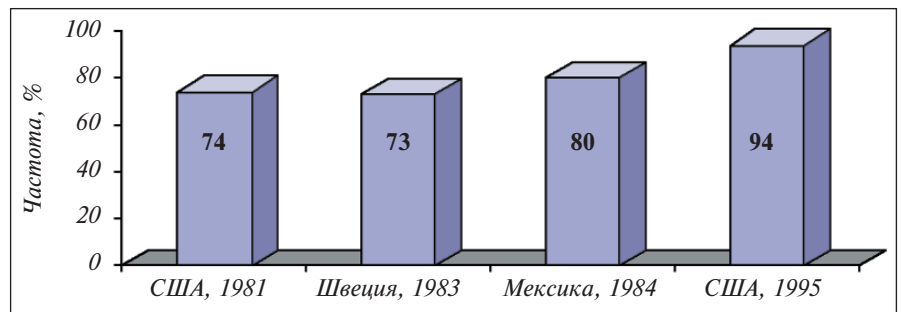


Рис. 4. Частота выделения микробов — копатогенов, продуцирующих β -лактамазы, при хроническом тонзиллите [29]

ки защищают последнюю от колонизации БГСА. Показано, что после курса антибиотикотерапии у больных, ротоглотку которых колонизировали α -стрептококками (в виде орального спрея), отмечалась более низкая частота рецидивов БГСА-тонзиллита, чем в контрольной группе (2 и 23% соответственно) [31]. Следовательно, бактерицидное действие пенициллина на α -гемолитические стрептококки может нарушить этот протективный механизм;

- носительство БГСА. Увеличивающееся число неудач пенициллинотерапии может быть отражением нарастания

ЛЕКЦИЯ

Таблица 5. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите

Антибиотики	Суточная доза (кратность) взрослые	дети	Длительность, дни
Пенициллины:			
бензатин-пенициллин	2,4 млн ЕД	1,2 млн ЕД	Однократно
феноксиметилпенициллин ¹	1,5 г (3)	0,75 г (3)	10
амоксциллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Цефалоспорины:			
цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1–2)	10

При непереносимости β-лактамов антибиотиков

Макролиды:			
спирамицин	6 млн ЕД (2)	3 млн ЕД (2)	10
азитромицин	0,5 г в 1-й день, затем 0,25 г (1) ² или 0,5 г в 1 прием ³	12 мг/кг (1) ^{2,4}	5 3
рокситромицин	0,3 г (2)	5 мг/кг (2)	10
klarитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
джозамицин	1,5 г (3)	40–50 мг/кг (3)	10
эритромицин ⁵	2 г (2)		
	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10

При непереносимости макролидов и β-лактамов антибиотиков

Линкозамиды:			
линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10
клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10

Примечание. ¹рекомендуется преимущественно для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии; ²схемы одобрены FDA; ³схема одобрена Фармкомитетом РФ; ⁴согласно последним данным [51, 52], ранее одобренная Фармкомитетом РФ схема (10 мг/кг/сут в 1 прием в течение 3 дней, курсовая доза 30 мг/кг) значительно уступает по бактериологической эффективности как 5-дневной схеме (12 мг/кг/сут в 1 прием в течение 5 дней, курсовая доза 60 мг/кг), так и препаратам сравнения; ⁵для эритромицина характерно наиболее частое по сравнению с другими макролидами развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

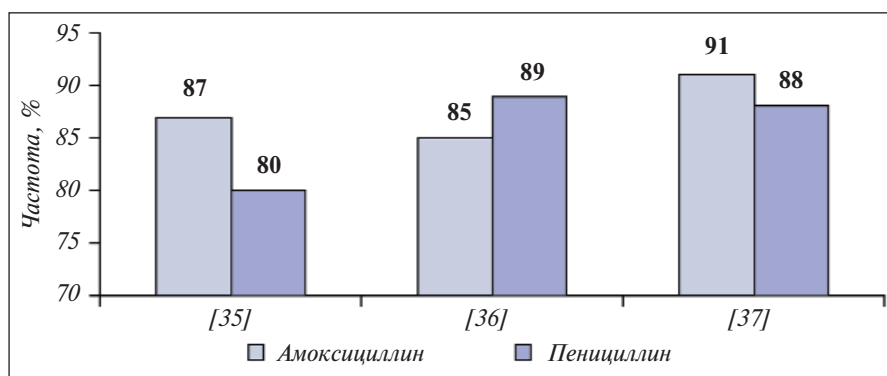


Рис. 5. Сравнительная бактериологическая эффективность амоксициллина и пенициллина V при БГСА-тонзиллите, по данным разных исследований

в популяции носителей БГСА — лиц, у которых ротоглотка колонизирована А-стрептококками, но клинические симптомы инфекции отсутствуют. В одном исследовании частота БГСА-носительства среди здоровых детей составляла 2,5%, среди детей с инфекциями верхних дыхательных путей предположительно вирусной этиологии — 4,4%, среди детей с инфекцией верхних дыхательных путей с верифицированной вирусной этиологией — 6,9% [32];

• феномен интернализации. В ряде исследований показано, что БГСА, являющиеся по сути внеклеточными патогенами, могут проникать внутрь эпителиальных кле-

ток слизистой оболочки дыхательных путей и таким образом быть защищенными от действия β-лактамов антибиотиков [33, 34].

Как видно из табл. 5, препараты пенициллинового ряда остаются средствами выбора при лечении острых форм БГСА-тонзиллита. Оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов представляется амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину (рис. 5), но существенно превосходит их по фармакокинетическим характеристикам, отличаясь большей биодоступностью (95; 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17; 22 и 80% соответственно).

К несомненным достоинствам следует отнести наличие амоксициллина в диспергируемой лекарственной форме — Солютаб (Флемоксин Солютаб, «Астеллас Фарма»), обладающей благоприятными фармакокинетическими свойствами (высокая биодоступность, равномерное нарастание концентраций действующего вещества в крови), минимальным воздействием на микрофлору кишечника и, следовательно, более редкими диспепсическими расстройствами. Не менее важным представляется удобство в применении данной лекарственной формы (проглатывание целиком, разжевывание или предварительное растворение в воде), что повышает исполнительность пациентов при соблюдении схемы лечения.

Назначение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным из-за неудовлетворительных фармакокинетических характеристик препарата (в первую очередь из-за его низкой биодоступности).

Применение феноксиметилпенициллина представляется оправданным только у больных младшего возраста, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую приверженность лечению, контролируемую родителями, чего нельзя сказать о подростках.

Назначение однократной инъекции бензатин-пенициллина целесообразно в следующих ситуациях:

- низкая исполнительность больных;
- ОРЛ и/или хроническая ревматическая болезнь

ЛЕКЦИЯ

сердца в анамнезе у ближайших родственников;

- неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности);
- вспышки БГСА-инфекции в организованных коллективах;
- невозможность перорального приема.

Наряду с пенициллинами заслуживает несомненного внимания представитель оральных цефалоспоринов I поколения цефадроксил, высокая эффективность которого в терапии А-стрептококковых тонзиллитов, а также хорошая переносимость подтверждены в многочисленных клинических исследованиях (рис. 6).

При непереносимости β -лактамов назначение макролидов (джозамицин, спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин), противострептококковая активность которых сопоставима с таковой пенициллина (табл. 6). Эти препараты также обладают способностью создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции и хорошей переносимостью. Применение эритромицина — первого представителя антибиотиков данного класса — в настоящее время существенно снизилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он чаще других макролидов вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

В конце XX в. из Японии и ряда стран Европы стали поступать сообщения о нарастании резистентности БГСА к эритромицину и другим макролидам. Сегодня приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину широко распространена и в отдельных европейских регионах превышает 40% (рис. 7). Основные механизмы устойчивости (метилирование и активное выведение) представлены примерно в равной степени. На примере Финляндии было показано, что эта резистентность является управляемым процессом (рис. 8). После того как устойчивость БГСА к макролидам в этой стране достигла 19%, органы здравоохранения предприняли ряд административных мер и провели широкую разъяснительную кампанию среди населения. Это привело к двукратному снижению потребления макролидов и, как следствие, к двукратному снижению частоты БГСА-штаммов, устойчивых к упомянутым антибиотикам. В России резистентность БГСА к макролидам колеблется от 4,8 (Центральный регион) до 14% (Урал) [60].

Имеются сообщения о высокой эффективности 5-дневных курсов кларитромицина [62], цефуоксима [63], цефиксима [64] и других антибиотиков при лечении БГСА-тонзиллита у детей и взрослых. Однако результаты этих исследований не получили официаль-

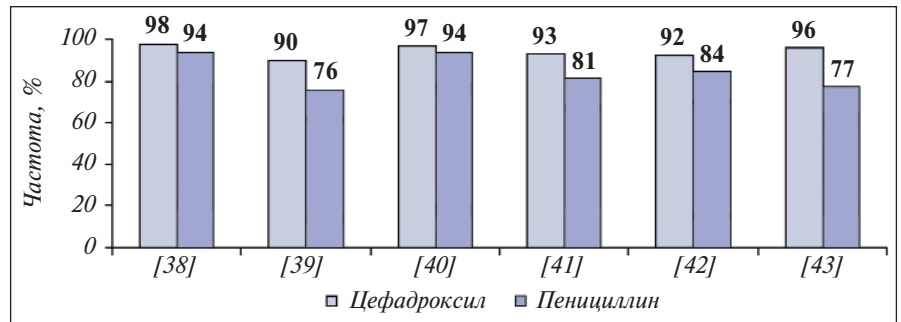


Рис. 6. Сравнительная бактериологическая эффективность цефадроксила и пенициллина V при БГСА-тонзиллите, по данным разных исследований

Таблица 6. Сравнительная эффективность макролидов при БГСА-тонзиллите по данным разных исследований

Источник	Препарат	Эффективность, %
[37]	Эритромицин	98
	Пенициллин V	95
[44]	Спирамицин	96
	Пенициллин V	98
[45]	Азитромицин	90
	Пенициллин V	88
[46]	Кларитромицин	89
	Пенициллин V	85
[47]	Рокситромицин	84
	Эритромицин	92
[48]	Кларитромицин	88
	Амоксициллин	86
[49]	Азитромицин	96
	Кларитромицин	97
[50]	Азитромицин:	
	10 мг/кг/сут	57
	20 мг/кг/сут	94
	Пенициллин V	84

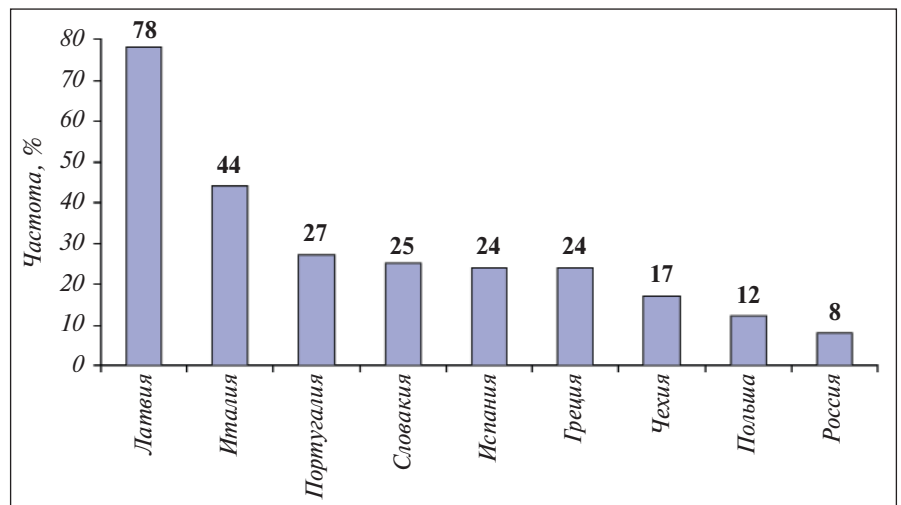


Рис. 7. Резистентность БГСА к макролидам в Европе [53–60]

ЛЕКЦИЯ

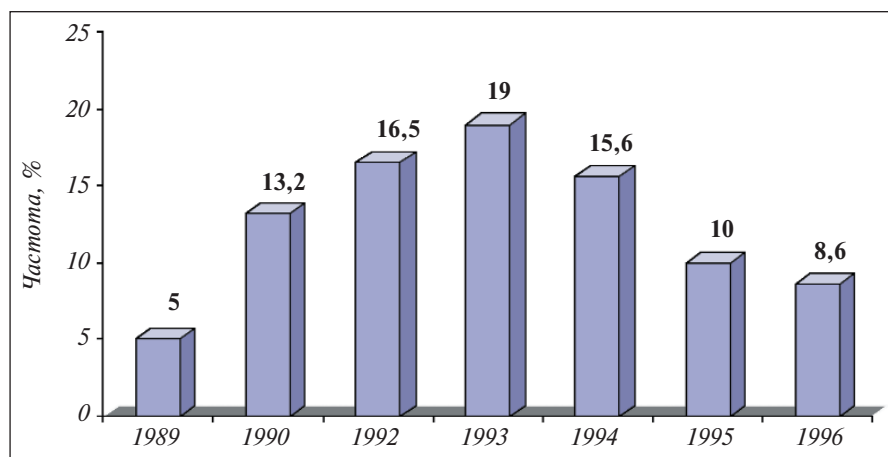


Рис. 8. Динамика резистентности БГСА к эритромицину в Финляндии [61]

ного признания со стороны контролирующих организаций и, по мнению экспертов, должны быть подтверждены в ходе дальнейших крупномасштабных исследований с тщательной микробиологической верификацией и серологическим типированием выделенных БГСА-штаммов.

Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью (табл. 7), но их назначают при БГСА-тонзиллите только при непереносимости как β -лактамов, так и макролидов. Широкое применение этих препаратов при данной нозологии не рекомендуется. Известно, что при частом назначении оральных пенициллинов чувствительность к ним зеленящих стрептококков, локализующихся в ротовой полости, существенно снижается. Среди таких пациентов достаточно больных (в том числе оперированных по поводу ревматических пороков сердца), у которых выполнено протезирование клапана (-ов) сердца или его (их) реконструкция с применением протезного материала. Поэтому у данной категории пациентов линкозамиды рассматриваются как препараты первого ряда для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении различных стоматологических манипуляций.

Как уже указывалось, при наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колониза-

ции очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими β -лактамазы, достаточно высока. В этих случаях целесообразно проведение курса лечения ингибитор-защищенными пенициллинами (амоксциллин/клавуланат) или оральными цефалоспорином II поколения (цефуроксим-аксетил), а при непереносимости β -лактамных антибиотиков – линкозамидами (табл. 8). Указанные антибиотики также рассматриваются как препараты второго ряда для случаев безуспешной пенициллинотерапии острого БГСА-тонзиллита (что чаще встречается при использовании феноксиметилпенициллина). В ходе сравнительного фармакокинетического исследования выявлено важное преимущество диспергируемой лекарственной формы амоксициллин/клавуланата (Флемоклав Солютаб) перед стандартным таблетированным препаратом, заключающееся в значительном снижении (почти в 2 раза) вариабельности концентраций клавулановой кислоты в сыворотке крови, что должно способствовать повышению эффективности и улучшению переносимости лечения. Показано, что при назначении Флемоклава Солютаб существенно снижается частота диареи, которая при применении обычных форм амоксициллина/клавуланата достигает 23,3% [71].

Универсальной схемы, обеспечивающей 100% элиминацию БГСА из носоглотки, в мировой клинической практике нет.

Применение тетрациклинов, сульфаниламидов, котримоксазола (бисептола) и хлорамфеникола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано из-за высокой частоты резистентности и, следовательно, низкой эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пefлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) также необоснованно по причине их низкой природной противострептококковой активности.

Хотя появившиеся в последние годы новые антибактериальные средства существенно расширили возможности антимикробной терапии БГСА-тонзиллита, они не решили данную проблему полностью. В связи с этим многие исследователи возлагают большие надежды на вакцину, содержащую эпитопы М-протеинов высоковирулентных БГСА-штаммов, не вступающих в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Недавно опубликованы первые данные клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых ревматогенных штаммов БГСА, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит [72].

Таблица 7. Сравнительная эффективность линкозамидов при БГСА-тонзиллите по данным разных исследований

Источник	Препарат	Эффективность, %
[65]	Линкомицин	93
	Пенициллин V	89
[66]	Линкомицин	92
	Пенициллин V	86
[67]	Линкомицин	93
	Пенициллин V	79
[68]	Клиндамицин	90
	Пенициллин V	82
[69]	Клиндамицин	95
	Пенициллин V	89
[70]	Клиндамицин	92
	Пенициллин V	88

ЛЕКЦИЯ

Эти результаты вселяют определенный оптимизм, но возникает как минимум один вопрос: не приведет ли вызванная вакциной активация иммунной системы пациента к первичной или повторной атаке ОРЛ? Ответ, по всей вероятности, должен быть получен в дальнейших крупномасштабных проспективных исследованиях.

В дальнейшем применение такой вакцины, в частности в рамках первичной профилактики ОРЛ, было бы целесообразно в первую очередь у лиц с генетическими маркерами, указывающими на предрасположенность к заболеванию. Это — «амби-

Таблица 8. Дозы и режим введения антибиотиков при хроническом рецидивирующем БГСА-тонзиллите

Антибиотик	Суточная доза (кратность) взрослые	дети	Длительность лечения, дни
Амоксициллин/клавуланат	1,875 г (3)	40 мг/кг (3)	10
Цефуроксим-аксетил	0,5 г (2)	20 мг/кг (2)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10

циозная цель, но она не находится вне пределов нашей досягаемости» [73].

ЛИТЕРАТУРА

1. Shaikh N., Leonard E., Martin J.M. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;126(3):e557–64.
2. Bisno A.L. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics* 1996;97(Suppl.):944–9.
3. Wannamaker L.W. Perplexity and precision in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1972;124:352–8.
4. Pfoh E., Wessels M.R., Goldmann D. et al. Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 2008;121(2):229–34.
5. Гришаева Т.П. Современный подход к антибактериальной терапии А-стрептококкового тонзиллита как основа первичной профилактики острой ревматической лихорадки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002;24 с.
6. Kaplan E.L. Global assessment of rheumatic fever and rheumatic heart disease at the close of the century. Influences and dynamics of populations and pathogens: a failure to realize prevention? *Circulation* 1993;88(4 Pt 1):1964–72.
7. Богомилский М.Р. Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006;432 с.
8. Насонова В.А., Белов Б.С., Стречунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита. *Рос ревматол* 1999;4:20–7.
9. Белов Б.С. А-стрептококковый тонзиллит: клиническое значение, вопросы антибактериальной терапии. *Леч врач* 2002;1–2:24–8.
10. McIsaac W.J., Goel V., To T. et al. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ* 2000;163(7):811–5.
11. Jersid T. Penicillin therapy in scarlet fever and complicating otitis. *Lancet* 1948;1:671–3.
12. Denny F.W., Wannamaker L.W., Brink W.R. et al. Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection. *JAMA* 1950;142:151–3.
13. Wannamaker L.W., Denny F.W., Perry W.D. et al. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med* 1951;10:673–95.
14. Breese B.B., Disney F.A. Penicillin V treatment of beta-hemolytic streptococcal infections in children. *Arch Dis Child* 1956;92(1):20–3.
15. Stillerman M., Bernstein S.H. Streptococcal pharyngitis therapy. *Am J Dis Child* 1964;107:35–46.
16. Rosenstein B.J., Markowitz M., Goldstein E. et al. Factors involved in treatment failures following oral penicillin therapy of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1968;73(4):513–20.
17. Spitzer T.Q., Harris B.A. Penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis: comparison of dosage schedules. *South Med J* 1977;70(1):41–2.
18. Gerber M.A., Spadaccini L.J., Wright L.L. et al. Twice-daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1985;139(11):1145–8.
19. Gerber M.A., Randolph M.F., DeMeo K. et al. Failure of once-daily penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1989;143(2):153–5.
20. Krober M.S., Weir M.R., Themelis N.J. et al. Optimal dosing interval for penicillin treatment of streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)* 1990;29(11):646–8.
21. Ginsburg C.M., McCracken G.H. Jr., Steinberg J.B. et al. Treatment of Group A streptococcal pharyngitis in children. Results of a prospective, randomized study of four antimicrobial agents. *Clin Pediatr (Phila)* 1982;21(2):83–8.
22. Kafetzis D.A., Liapi G., Tsolia M. et al. Failure to eradicate Group A beta-haemolytic streptococci (GABHS) from the upper respiratory tract after antibiotic treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(1):67–71.
23. McCarty J.M. Comparative efficacy and safety of cefprozil versus penicillin, cefaclor and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis and tonsillitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(10):846–50.
24. Holm S.E. Reasons for failures in penicillin treatment of streptococcal tonsillitis and possible alternatives. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(1 Suppl. 1):66–9.
25. Still J.G. Treatment of streptococcal pharyngitis in children with five days of azithromycin suspension. *Proc. 34th Ann Meeting ICAAC. Orlando (Florida), 1994. Abstr.M67.*
26. Roos K., Larsson P. Loracarbef versus phenoxymethylpenicillin in the treatment of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis. *Scand J Infect Dis* 1997;29(2):141–5.
27. Bergman A., Werner R. Failure of children to receive penicillin by mouth. *N Engl J Med* 1963;268:1334–8.
28. Brook I. Failure of penicillin to eradicate group A beta-hemolytic streptococci tonsillitis: causes and management. *J Otolaryngol* 2001;30(6):324–9.
29. Brook I. The role of beta-lactamase producing bacteria and bacterial interference in streptococcal tonsillitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17(6):439–42.
30. Brook I., Gober A.E. Persistence of group A beta-hemolytic streptococci in toothbrushes and removable orthodontic appliances following treatment of pharyngotonsillitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(9):993–5.
31. Roos K., Holm S.E., Grahm-Hakansson E. et al. Recolonization with selected alpha-streptococci for prophylaxis of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis — a randomized placebo-controlled multicentre study. *Scand J Infect Dis* 1996;28(5):459–62.
32. Pichichero M.E., Marsocci S.M., Murphy M.L. et al. Incidence of streptococcal carriers in private pediatric practice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153(6):624–8.
33. Sela S., Barzilai A. Why do we fail with penicillin in the treatment of group A strep-

ЛЕКЦИЯ

- tococcus infections? *Ann Med* 1999;31:303–7.
34. Kaplan E.L., Chhatwal G.S., Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and path genetic implications. *Clin Infect Dis* 2006;43(11):1398–406.
 35. Stillerman M., Isenberg H.D., Facklam R.R. Treatment of pharyngitis associated with group A streptococcus: comparison of amoxicillin and potassium phenoxymethylpenicillin. *J Infect Dis* 1974;129(Suppl.):169–77.
 36. Breese B.B., Disney F.A., Talpey W.B. et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *J Infect Dis* 1974;129(Suppl.):178–80.
 37. Breese B.B., Disney F.A., Green J.L. et al. The treatment of beta hemolytic Streptococcal pharyngitis. Comparison of amoxicillin, erythromycin estolate and penicillin V. *Clin Pediatr* 197;16:460–3.
 38. Gerber M.A., Randolph M.E., Chanatry J. et al. Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with cefadroxil. *J Pediatr* 1986;109:531–7.
 39. Pichichero M.E., Disney F.A., Aronovitz G.H. et al. Randomized, single-blind evaluation of cefadroxil and phenoxymethylpenicillin in the treatment of Streptococcal pharyngitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:903–6.
 40. Stromberg A., Schwan A., Cars O. Five versus ten days treatment of Group A Streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled clinical trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxil. *Scan J Infect Dis* 1988;20:37–46.
 41. Milatovic D., Knauer J. Cefadroxil versus penicillin in the treatment of Streptococcal tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:282–8.
 42. Milatovic D. Evaluation of cefadroxil, penicillin and erythromycin in the treatment of Streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(Suppl.):61–3.
 43. Holm S.E., Roos K., Stromberg A. A randomized study of treatment of Streptococcal pharyngotonsillitis with cefadroxil or phenoxymethylpenicillin (penicillin V). *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(Suppl.):68–71.
 44. Gendrel D., Bourrilon A., Bingen E. et al. Five-day spiramycin vs seven-daily penicillin V in the treatment of streptococcal tonsillitis in children. 7th Eur Congr Clin Microbiol Infect Dis, Vienna, Austria, 1995. Abstr. 1391.
 45. Hooten T.M. A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Med* 1991;91(Suppl. 3A):23–6.
 46. Stein G.E., Christensen S., Mummaw N. Comparative study of clarithromycin and penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10(11):949–53.
 47. Herron J.M. Roxithromycin in the therapy Streptococcus pyogenes throat infections. *J Antimicrob Chemother* 1987;20(Suppl. B):139–44.
 48. Kearsley N.L., Campbell A., Sanderson A.A. et al. Comparison of clarithromycin suspension and amoxicillin syrup for the treatment of children with pharyngitis and/or tonsillitis. *Br J Gen Pract* 1977;51(3):133–7.
 49. Venuta A., Laudizi L., Beverelli A. et al. Azithromycin compared with clarithromycin for the treatment of streptococcal pharyngitis in children. *J Int Med Res* 1998;26:152–8.
 50. Cohen R. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(Suppl. 2):129–34.
 51. Casey J.R., Pichichero M.E. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of Group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis* 2005;40:1748–55.
 52. Altamimi S., Khalil A., Khalaiwi K.A. et al. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004872.
 53. Zavadska D., Berzina D., Druka'ska L. et al. Macrolide resistance in group A beta haemolytic Streptococcus isolated from out-patient children in Latvia. *APMIS* 2010;118(5):366–70.
 54. Savoia D., Avanzini C., Bosio K. et al. Macrolide resistance in group A streptococci. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:41–7.
 55. Silva-Costa C., Ramirez M., Melo-Cristino J. Rapid inversion of the prevalences of macrolide resistance phenotypes paralleled by a diversification of T and emm types among Streptococcus pyogenes in Portugal. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(5):2109–11.
 56. Bozdogan B., Appelbaum P.C., Kelly L.M. et al. Activity of telithromycin compared with seven other agents against 1039 Streptococcus pyogenes pediatric isolates from ten centers in central and eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:741–5.
 57. Alos J.I., Aracil B., Oteo J. et al. High prevalence of erythromycin-resistant clindamycin/miocomycin-susceptible (M-phenotype) Streptococcus pyogenes: results of a Spanish multicentre study in 1998. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:605–9.
 58. Grivea I.N., Al-Lahham A., Katopodis G.D. et al. Resistance to erythromycin and telithromycin in Streptococcus pyogenes isolates obtained between 1999 and 2002 from Greek children with tonsillopharyngitis: phenotypic and genotypic analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(1):256–61.
 59. Szczyba K., Sadowy E., Izdebski R. et al. A rapid increase in macrolide resistance in Streptococcus pyogenes isolates in Poland during 1996–2002. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:828–31.
 60. Козлов П.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pyogenes в различных регионах России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005;7(2):154–66.
 61. Seppala H., Klaukka T., Vuopio-Varkila J. et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997;337(7):441–6.
 62. McCarty J., Hedrick J.A., Gooch W.M. Clarithromycin suspension vs penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis. *Adv Ther* 2000;17:14–26.
 63. Mehra S., van Moerkerke M., Welck J. et al. Short course therapy with cefuroxime axetil for group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:452–7.
 64. Adam D., Hostalek U., Troster K. 5-day therapy of bacterial pharyngitis and tonsillitis with cefixime: comparison with 10-day treatment with penicillin. *Klin Padiatr* 1996;208:310–3.
 65. Jackson H., Cooper J., Mellinger W.J. et al. Group A beta-hemolytic Streptococcal pharyngitis — results of treatment with lincomycin. *JAMA* 1965;194:131–4.
 66. Randolph M.F., de Haan R.M. A comparison of lincomycin and penicillin in the treatment of group A Streptococcal infections: speculation on the «L» form as mechanism of recurrence. *Delaware Med J* 1969;2:51–62.
 67. Randolph M.F., Redys J.J., Cope J.B. et al. Streptococcal pharyngitis: posttreatment carrier prevalence and clinical relapse in children treated with clindamycin palmitate or phenoxymethylpenicillin. *Clin Pediatr* 1975;14:119–22.
 68. Stillerman M., Isenberg H.D., Facklam R.R. Streptococcal pharyngitis therapy: comparison of clindamycin palmitate and potassium phenoxymethyl penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1973;4:514–20.
 69. Lester R.L., Howie V.M., Ploussard J.H. Treatment of streptococcal pharyngitis with different antibiotic regimens. *Clin Pediatr* 1974;13:239–42.
 70. Breese B.B., Disney F.A., Talpey W. et al. Streptococcal infections in children. Comparison of the therapeutic effectiveness of erythromycin administered twice daily with erythromycin, penicillin phenoxymethyl, and clindamycin administered three times daily. *Am J Dis Child* 1974;128:457–60.
 71. Карпов О.И. Флемоклав Солютаб — новая лекарственная форма амоксицилина/клавуланата в лечении синусита. *Клин фарм тер* 2006;15(4):74–7.
 72. McNeil S.A., Halperin S.A., Langley J.M. et al. Safety and immunogenicity of 26-valent group A streptococcus vaccine in healthy adult volunteers. *Clin Infect Dis* 2005;41:1114–22.
 73. Bisno A.L. Acute rheumatic fever: a present-day perspective. *Medicine* 1993;72(4):278–83.