

Терапия острого тонзиллофарингита: современные рекомендации и российские особенности

И.В. Андреева, О.У. Стецюк, О.В. Азовскова, Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

В статье рассматриваются современные зарубежные рекомендации по ведению пациентов с острым тонзиллофарингитом (ОТФ), а также практически важные аспекты лечения пациентов с учетом российских особенностей антибиотикорезистентности *Streptococcus pyogenes* и возможных причин неэффективности пенициллина при БГСА-тонзиллофарингите. Обсуждается необходимость повышения комплаентности пациентов к назначенной терапии и

значение «атипичных» возбудителей при ОТФ. Представлены данные, позволяющие определить рациональную диагностическую тактику у пациентов с ОТФ, а также обосновать оптимальные режимы терапии БГСА-тонзиллофарингита короткими курсами азитромицина у детей и взрослых пациентов.

Ключевые слова: тонзиллит, фарингит, терапия, рекомендации.

Treatment of Acute Tonsillitis/Pharyngitis: Current Guidelines and Russian Local Situation

I.V. Andreeva, O.U. Stetsiouk, O.V. Azovskova, R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The article analyzes contemporary recommendations for diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis, and essential practical aspects for management of patients with this infection considering characteristics of antibiotic resistance profile of *S. pyogenes* in Russia, possible causes of penicillin failures in GABHS-tonsillopharyngitis, insisting need to improve patient treatment compliance, and potential role of «atypical»

bacteria in sore throat. Presented data make possible to determine a rational diagnostic approach to patients with acute tonsillopharyngitis, and to justify the optimal treatment regimen of GABHS-tonsillopharyngitis with the use of short courses of azithromycin in children and adult patients.

Key words: tonsillitis, pharyngitis, therapy, guidelines.

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) – острое воспаление лимфоидных образований глоточного кольца (чаще всего небных миндалин) и слизистой оболочки глотки – один из наиболее распространенных поводов для обращения за амбулаторной медицинской помощью, как детей, так и взрослых пациентов. Кроме того, ОТФ является частой причиной назначения *антибактериальных препаратов* (АБП) в амбулаторной практике, причем данная тактика далеко не всегда является оправданной и рациональной.

Таким образом, несмотря на совершенствование диагностики и разработку рекомендаций по тактике ведения пациентов с ОТФ, многие вопросы лечения этого заболевания остаются спорными и окончательно не решенными. В данной статье мы проанализируем современные рекомендации по ведению пациентов с ОТФ, а также некоторые российские особенности, которые следует принимать во внимание при разработке отечественных стандартов диагностики и лечения данной нозологии.

Этиология острого тонзиллофарингита

Большинство случаев ОТФ и у взрослых пациентов, и у детей вызваны вирусами (аденовирусами, риновирусами, коронавирусами, вирусами гриппа, парагриппа, Эпштейн-Барра, Коксаки и др.), и антибиотики не приносят пользы при лечении таких пациентов.

Среди бактериальных возбудителей ОТФ наиболее важным является β -гемолитический стрептококк серогруппы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*), у взрослых он обнаруживается в 5-15% случаев, а у детей – в 37% (95% доверительный интервал – ДИ от 32 до 43%) случаев обращений к врачу по поводу боли в горле [1, 2]. Значение *S. pyogenes* в этиологии ОТФ и развитии его осложнений не подлежит сомнению, и поэтому современные рекомендации по лечению ОТФ [3–6] фокусируются именно на диагностике и антибактериальной терапии острого стрептококкового (БГСА) тонзиллофарингита и не рекомендуют назначение антибиотиков при отрицательном результате исследования на БГСА.

В то же время возбудителями ОТФ могут быть и другие бактериальные патогены, в частности стрептококки других серогрупп (С и G) [3], а также «атипичные» бактерии (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*) [7], однако на сегодняшний день недостаточно изучены естественное течение, риск осложнений, особенности персистирующего или рецидивирующего течения тонзиллофарингита, обусловленного этими возбудителями, и, соответственно, не определены показания к назначению АБТ при таких инфекциях.

И, наконец, в редких случаях клиническая картина ОТФ может быть вызвана особыми возбудителями, например *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae* и рядом других бактерий. В подобных случаях для диагностики необходимы дополнительные микробиологические исследования и требуется назначение соответствующей АБТ.

Микробиологические аспекты БГСА-тонзиллофарингита

БГСА отличаются высокой чувствительностью к β -лактамам – пенициллинам и *цефалоспорином* (ЦС). Эти антибиотики остаются единственным классом АМП, к которому у *S. pyogenes* не появилась резистентность. Исходя из этого, все руководства по лечению острого стрептококкового тонзиллофарингита в качестве «золотого стандарта» рекомендуют пенициллины (феноксиметилпенициллин или амоксициллин) [3–6].

По данным многоцентрового проспективного микробиологического исследования ПеГАС «Мониторинг антибиотикорезистентности пневмококков, гемофил и пиогенных стрептококков в различных регионах России» за период с 1999 по 2009 г. [8] все штаммы БГСА обладали высокой чувствительностью к пенициллину ($MPC_{90} \leq 0,06$ мг/л). В то же время на протяжении всего 10-летнего периода (1999–2009 гг.) сохранялся высокий уровень резистентности *S. pyogenes* к тетрациклину (45,8% в 1999–2003 гг. и 33,9% в 2007–2009 гг.) (рис. 1).

С практической точки зрения крайне важны данные по чувствительности БГСА к макролидам и линкозамидам. Именно эти препараты рекомендуются в качестве альтернативы у пациентов с аллергическими реакциями на β -лактамы. Следует отметить, что обсуждение роли и места макролидов и линкозамидов в терапии БГСА-тонзиллофарингитов вызывает бурные дискуссии в среде микробиологов

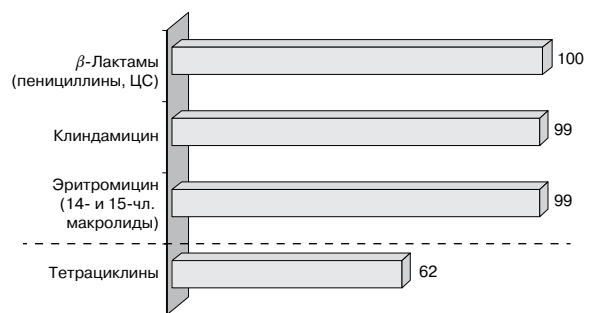


Рис. 1. Чувствительность к АБП штаммов БГСА (в %), выделенных в РФ в 2006–2009 гг. [8].

и клиницистов. Радикальные противоречия во мнениях обусловлены, прежде всего, существенными различиями в частоте, уровне и механизмах приобретенной резистентности *S. pyogenes* к макролидам и линкозамидам в различных странах мира. При этом даже в географически близких регионах ситуация может весьма значительно отличаться, а также изменяться за относительно небольшой период времени. Так, в Китае высокая резистентность к макролидам и линкозамидам была отмечена еще в 1993–1994 гг. (79,7% – к эритромицину и 75,4% – к клиндамицину), а к 2005–2008 гг. ее частота приблизилась к 100% (94 и 96,9% соответственно) [9]. В то же время, по данным исследования в Южной Корее, частота резистентности БГСА к макролидам в 2002 г. составляла 44,8%, а к 2009 г. снизилась до 4,6% [10]. Следует отметить, что такое значительное снижение частоты резистентности не было связано с сокращением потребления макролидов и линкозамидов, а обусловлено изменениями состава циркулирующей популяции БГСА и практически полным исчезновением распространенного в 2002 г. резистентного генотипа *S. pyogenes emm12* [10].

Однако, к сожалению, чаще отмечается противоположная ситуация, т.е. стремительное нарастание резистентности за относительно короткий период времени. Так, в Торонто за период с 1997 по 2001 гг. частота резистентности БГСА к макролидам возросла почти в 7 раз [11]. В исследовании, проводившемся на протяжении трех лет у детей школьного возраста в Питтсбурге, все выделенные в течение первых двух лет штаммы *S. pyogenes* были чувствительны к макролидам, но в течение третьего года частота выделения резистентных штаммов достигла 48% [12]. Оказалось, что причиной таких резких изменений послужил один появившийся резистентный клон БГСА [12].

Помимо знания общей частоты устойчивости *S. pyogenes* к макролидам, важно понимать, какие именно механизмы резистентности наиболее распространены в определенном регионе. У БГСА встречаются два основных механизма приобретенной резистентности к макролидным антибиотикам [13]: 1) модификация (метилирование или мутация) мишени действия (50S-субъединицы бактериальной рибосомы), что нарушает связывание с ней макролидных антибиотиков, и 2) активное выведение (эффлюкс) антибиотика из бактериальной клетки. Эти механизмы могут встречаться, как по отдельности, так и в комбинации, и эти данные следует учитывать при выборе АБП для терапии БГСА-тонзиллофарингита и при прогнозировании эффективности лечения.

Наиболее распространенным и хорошо изученным механизмом устойчивости БГСА к макролидам является метилирование рибосом, обусловленное наличием *erm*-генов, кодирующих продукцию белка-метиلاзы Erm [14]. У таких штаммов *S. pyogenes* отмечается перекрестная резистентность ко всем макролидам, линкозамидам и стрептограмину В (т. н. МЛС_В-фенотип резистентности), что обусловлено тем, что мишени действия перечисленных классов АБП расположены очень близко друг от друга и даже частично перекрываются [14].

Экспрессия МЛС_В резистентности может быть конститутивной или индуцибельной [15]. В последнем случае бактерии вырабатывают неактивную иРНК, которая не способна обеспечить синтез метилазы; активация иРНК происходит только в присутствии индуктора–макролида. При конститутивной экспрессии активная иРНК вырабатывается даже в отсутствие индуктора. При конститутивном МЛС_В-фенотипе отмечается высокий уровень резистентности ко всем макролидам и линкозамидам, в то время как у индуцибельных штаммов БГСА *in vitro* могут отмечаться различные фенотипы чувствительности к АБП.

Другим распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к макролидам является активное выведение АБП из бактериальной клетки (эффлюкс) [16]. Данный механизм резистентности у БГСА обусловлен наличием гена *mefA*, при этом эффлюксу подвергаются только 14- и 15-членные макролиды. Подобные штаммы *S. pyogenes* сохраняют чувствительность к 16-членным макролидам и линкозамидам, а значения МПК эритромицина и других 14- и 15-членных макролидов у них остаются сравнительно низкими (4–32 мг/л). Такой фенотип устойчивости получил название М-фенотипа [16]. Некоторые штаммы БГСА имеют одновременно комбинацию *erm* и *mefA* генов, что проявляется МЛС_В-фенотипом резистентности [13].

Как уже отмечалось выше, частота и фенотипы резистентности *S. pyogenes* к макролидам в разных странах существенно варьируют и могут значительно изменяться за относительно короткие промежутки времени. Так, в Греции было отмечено не только повышение частоты резистентности (с 15,2% в 1996–1997 гг. до 23,9% в 1997–1998 гг.), но и увеличение распространенности М-фенотипа (с 34,8% в 1999 г. до 66,2% в 2002 г.) с одновременным уменьшением частоты выделения штаммов с индуцибельным МЛС_В-фенотипом [17]. Аналогичное преобладание М-фенотипа резистентности отмечается в Сербии, однако общая частота устойчивости БГСА к макролидам в этой стране составляет всего 6,8% [18]. В Германии частота резистентности

Таблица 1. Динамика чувствительности *S. pyogenes* к макролидам и линкозамидам в РФ по данным исследования ПеГАС [8]

Антибиотик, распределение по степени чувствительности	1999–2003 гг. (n=301)	2004–2005 гг. (n=149)	2006–2009 гг. (n=410)
Эритромицин:			
Ч	90,1	91,3	99,2
УР	4,3	5,3	0,2
Р	5,6	3,4	0,6
Клиндамицин:			
Ч	99	100	99
УР	0	0	0
Р	1	0	1

Примечание. Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные штаммы (в %)

S. pyogenes к эритромицину составляет 8,2%, однако у резистентных штаммов чаще выявляется присутствие *erm*-генов (48,3%), нежели М-фенотип (31%) [19]. В Италии резистентность БГСА к макролидам достигает 22,6%, при этом М- и МЛС_В-фенотипы встречаются с одинаковой частотой [20].

Крайне высока частота резистентности БГСА к макролидам в Латвии – 78% [21], при этом у большинства штаммов отмечается перекрестная резистентность ко всем макролидам и линкозамидам (МЛС_В-фенотип) [21]. В то же время в соседних европейских странах (в частности в Норвегии) частота резистентности к макролидам составляет менее 5% [22]. Несмотря на то что в некоторых исследованиях отмечена прямая корреляция между потреблением макролидов и резистентностью к ним *S. pyogenes* [21], другие наблюдения все же свидетельствуют о том, что резистентность обычно связана с появлением и распространением определенных резистентных клонов БГСА [10, 12].

Крупное эпидемиологическое исследование резистентности *S. pyogenes* к макролидам, проведенное в США в 2002–2003 гг. [23], показало, что частота резистентности к макролидам, в среднем, не превышает 7%, при этом основными фенотипами резистентности были индуцибельный МЛС_В-фенотип (47%) и М-фенотип (44%). В результате такого распределения фенотипов резистентности штаммы, устойчивые к линкозамидам (с конститутивным МЛС_В-фенотипом резистентности), составляли всего 0,5% всей популяции БГСА в США [23]. В данном исследовании также были отмечены значимые различия в частоте устойчивости к макролидам у штаммов *S. pyogenes*, выделенных у пациентов разных возрастных групп (дети 5–14 лет vs подростки и взрослые 15–34 лет) и из различных источников (зев vs материал из нижних дыхательных путей) [23]. Кроме того, частота рези-

стентности БГСА к макролидам в разных регионах США варьировала от 2,7 до 11%, также несколько отличался и профиль распределения штаммов по фенотипам резистентности [23].

Исследование, выполненное в 2004–2007 гг. в различных регионах России [24], также показало, что частота и фенотипы резистентности *S. pyogenes* к макролидам имеют существенные географические различия. Так, резистентность БГСА к эритромицину в Москве и Ярославле составляла 7,7–8,3%, в то время как в Томске и Иркутске она была значительно выше. Однако более поздние исследования не выявили повышенной частоты устойчивости *S. pyogenes* к макролидам в Сибирском Федеральном округе [8].

В многоцентровом проспективном микробиологическом исследовании ПеГАС, организованном НИИ антимикробной химиотерапии и МАКМАХ в различных регионах РФ [8], были отмечены достаточно существенные различия в чувствительности *S. pyogenes* к макролидам в различные интервалы времени (табл. 1).

По данным последнего этапа исследования ПеГАС (2006–2009 гг.), 99% штаммов БГСА, выделенных в Центральном, Уральском и Сибирском Федеральных округах РФ, были чувствительны к эритромицину и клиндамицину [8]. Принимая во внимание отсутствие различий в чувствительности к макролидам и линкозамидам в РФ в 2006–2009 гг., можно сделать следующие выводы:

- резистентность к макролидам и линкозамидам у БГСА в РФ не является проблемой;
- на основании полученных данных и предполагаемых механизмов резистентности линкозамида и 16-членные макролиды (мидекамицин, джозамицин) не имеют никаких микробиологических преимуществ перед 14- и 15-членными макролидами в отношении *S. pyogenes*;

• в России необходим постоянный эпидемиологический надзор за резистентностью БГСА к макролидам и линкозамидам с изучением частоты и механизмов резистентности к ним (с использованием фенотипических и/или молекулярно-генетических методов) с целью своевременного обнаружения резистентных клонов.

Современные рекомендации по острым тонзиллофарингитам

В апреле 2012 г. под эгидой Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease – ESCMID) были изданы «Рекомендации по ведению пациентов с острым тонзиллофарингитом» [3], а в сентябре 2012 г. были пересмотрены и обновлены «Клинические практические рекомендации по диагностике и ведению фарингита, вызванного стрептококками группы А» Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) [4]. Кроме этого, не утратили свою актуальность рекомендации Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics – AAP) [6] и Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – АНА) по профилактике ревматической лихорадки, диагностике и лечению острого стрептококкового тонзиллофарингита, изданные в 2009 г. [5]. В Российской Федерации терапия БГСА-тонзиллофарингита включена в методические рекомендации «Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике» (под ред. А.А. Баранова и Л.С. Страчунского), рекомендованные учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образова-

нию ВУЗов России в качестве учебного пособия для системы последилового профессионального образования врачей (2007 г.) [25].

Тактика ведения пациентов с острым тонзиллофарингитом

Диагностические аспекты

БГСА – единственный возбудитель тонзиллофарингита, при выделении которого показано назначение антибактериальной терапии. Однако клинические симптомы стрептококкового тонзиллофарингита неспецифичны, в связи с чем антибиототики рекомендуется назначать только после подтверждения БГСА-этиологии заболевания, что позволит снизить нерациональное использование АБП.

Для дифференциальной диагностики вирусного и стрептококкового тонзиллофарингита по клинической картине несколькими практическими рекомендациями и руководствами рекомендуется использование шкал Центора или МакАйзека [2–4]. Шкала Центора была предложена в 1981 г. [26]. На основании исследования 286 взрослых пациентов R.M. Centor с коллегами идентифицировали симптомы для определения вероятности выявления БГСА у пациентов с клиническими признаками острого фарингита, которые включали: отечность миндалин с экссудацией, увеличение и болезненность передних шейных лимфатических узлов, отсутствие кашля и наличие температурной реакции [26]. В соответствии со шкалой Центора риск инфекции БГСА зависел от количества вышеуказанных симптомов, присутствующих у пациента: так, при наличии 4 симптомов вероятность положительного результата культурального исследования

Таблица 2. Модифицированная шкала Центора и ожидаемый риск БГСА-инфекции [27]

Симптомы острого тонзиллофарингита		Оценка
Температура тела >38 °С		1 балл
Отечность и гиперемия миндалин, налеты на задней стенке глотки и миндалинах		1 балл
Отсутствие катаральных явлений и кашля		1 балл
Переднешейный и/или подчелюстной лимфаденит (увеличенные и болезненные лимфоузлы)		1 балл
Возраст	5–14 лет	1 балл
	15–44 года	0 баллов
	≥45 лет	-1 балл
Вероятность наличия БГСА-инфекции в зависимости от количества баллов, %		
4 балла	51–53	
3 балла	28–35	
2 балла	11–17	
1 балл	5–10	
0 баллов	1–2,5	

Таблица 3. Тактика ведения пациента в зависимости от балльной оценки при ОТФ [28]

Оценка	Вероятность наличия стрептококковой инфекции, %		Предлагаемая тактика ведения пациента
	пациенты ≥15 лет	пациенты 3–14 лет	
0 баллов	7	8	Отсутствие показаний к бактериологическому исследованию и/или назначению антибиотиков
1 балл	12	14	
2 балла	21	23	Назначение антибактериальной терапии по результатам бактериологического исследования
3 балла	38	37	
≥4 баллов	57	55	Назначение антибактериальной терапии на основании клинической картины

составляла 56%, 3 симптомов – 32%, 2 симптомов – 15%, 1 симптома – 6,5% и при отсутствии симптомов – 2,5% [26].

Первоначально данная шкала была применима только у взрослых. Позднее шкала Центора была модифицирована и расширена для применения во всех возрастных группах. Последняя адаптация шкалы Центора появилась в 2004 г. [27]. Критерии и балльная оценка остались прежними, однако изменился ожидаемый риск БГСА-инфекции (табл. 2).

Как указано в рекомендациях ESCMID, именно оценка по шкале Центора помогает идентифицировать тех пациентов, у которых высока вероятность БГСА-инфекции [3].

Еще одной используемой шкалой является шкала МакАйзека, которая предлагает алгоритм ведения пациента с симптомом «боль в горле». Сначала рекомендуется оценить симптомы по балльной шкале, полностью совпадающей с модифицированной шкалой Центора, а затем, сопоставив количество баллов с вероятностью наличия у пациента стрептококковой инфекции, ответить на вопрос, назначать антибиотик или нет (табл. 3) [28].

Обнаружить БГСА непосредственно в мазке с задней стенки глотки позволяет использование экспресс-тестов. До недавнего времени в России не использовались широко распространённые за рубежом методы экспресс-диагностики, основанные на прямом выявлении стрептококкового антигена в мазках с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. В США использование экспресс-теста на амбулаторном приёме для диагностики стрептококковой инфекции рекомендовано *Администрацией США по продуктам питания и лекарственным средствам (FDA)* и уже в течение более 10 лет является рутинным методом диагностики. Во Франции с 2002 г. использование экспресс-теста включено в долгосрочную правительственную программу, посвящённую борьбе с антибиотикорезистентностью, организованную Министерством здравоохранения Франции, в результате чего использование антибиотиков на

территории Франции сократилось на 50% [29]. Эти современные тестовые системы, основанные на иммунохроматографическом методе, позволяют получать результат через 5–10 мин. с высокой специфичностью (95–100%) и чувствительностью (70–95%). Использование экспресс-тестов позволяет избежать ошибок при определении этиологии тонзиллофарингита, сократить количество необоснованных назначений антибиотиков и, в случае положительного результата, сразу назначить АБТ. На сегодняшний день в РФ зарегистрированы несколько различных экспресс-тестов для диагностики тонзиллофарингита, вызванного БГСА (например Streptatest, STREP-A-CHECK-1, Binax Strep A). Использование этих тестов предусмотрено Методическими указаниями МУ 3.1.1885-04 от 04.03.2004 г. «Эпидемиологический надзор и профилактика стрептококковой (группы А) инфекции» [30], однако, к сожалению, этими тестами оснащены далеко не все российские клиники.

В соответствии с рекомендациями ESCMID культуральное исследование мазка с задней стенки глотки для определения БГСА не рекомендуется для рутинного использования при острой боли в горле. У пациентов с высокой вероятностью БГСА-инфекции на основании оценки по шкале Центора следует рассмотреть использование экспресс-теста для диагностики стрептококковой инфекции. В то же время нет необходимости рутинно проводить экспресс-диагностику БГСА-инфекции у пациентов с низкой ее вероятностью в соответствии с оценкой по шкале Центора. В случае отрицательного результата экспресс-теста культуральное исследование мазка с задней стенки глотки не является необходимым для диагностики БГСА-инфекции как у детей, так и у взрослых [3].

Несколько отличаются рекомендации IDSA (2012 г.) по диагностике БГСА-тонзиллофарингита [4]. Рекомендуется обследование на БГСА с помощью экспресс-теста и/или культурального исследования мазка с задней стенки глотки, поскольку только клинические признаки и симпто-

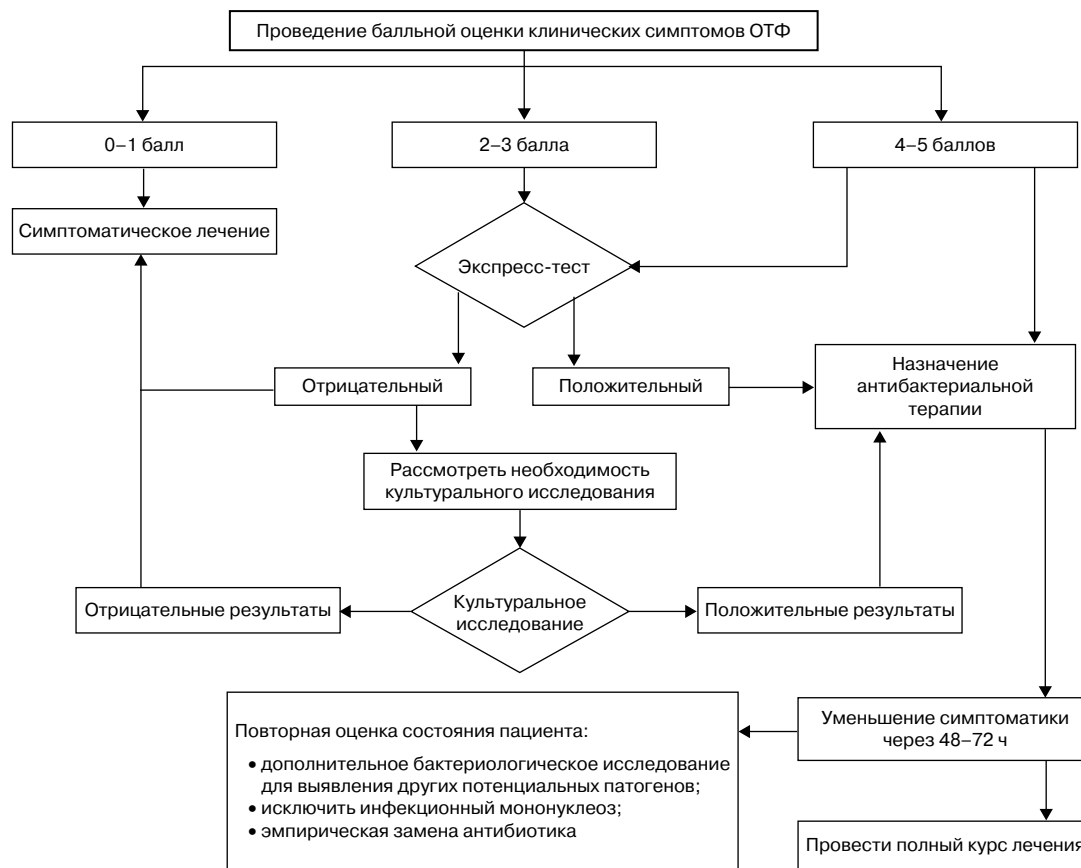


Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения острого тонзиллофарингита у детей и взрослых.

мы не являются надежными критериями в дифференциальной диагностике фарингита, вызванного БГСА и вирусами, за исключением случаев, когда выражены специфические симптомы вирусной инфекции, такие как насморк, кашель, осиплость голоса и/или язвенные поражения слизистой оболочки полости рта [4]. У детей и подростков отрицательные результаты экспресс-теста должны быть подтверждены культуральным исследованием. У взрослых пациентов при обычных обстоятельствах рутинное проведение бактериологического исследования при отрицательном результате экспресс-теста не является необходимым в связи с низкой распространенностью БГСА-фарингита у данной возрастной категории пациентов и крайне низким риском развития ревматической лихорадки в последующем. При положительных результатах экспресс-теста нецелесообразно проводить культуральное исследование из-за высокой специфичности экспресс-диагностики БГСА-инфекции [4]. Обследование на БГСА при остром фарингите не показано у детей в возрасте младше 3 лет, поскольку острая ревматическая лихорадка редко встречается у детей до 3 лет, а частота стрептокок-

кового фарингита и его классические признаки практически не отмечаются у пациентов данного возраста (исключение составляет только небольшая категория детей до 3 лет при наличии других факторов риска, например обследование на БГСА показано, если у брата или сестры пациента диагностирована БГСА-инфекция) [4]. Рутинное культуральное исследование после окончания лечения не рекомендуется, за исключением особых обстоятельств. Кроме этого, обследование или эмпирическая терапия членов семьи пациента с острым стрептококковым фарингитом обычно не рекомендуются [4].

Таким образом, на основании балльной оценки по шкалам Центора и МакАйзека, в соответствии с рекомендациями ESCMID и IDSA, а также исходя из локальной российской практики, можно предложить следующий алгоритм ведения пациентов с острым тонзиллофарингитом (рис. 2).

Следует отметить, что в России обязательной диагностической процедурой у пациентов с острым тонзиллофарингитом (ангиной) и наличием налета на миндалинах является бактериологическое обследование на дифтерию [31].

Основные аспекты терапии БГСА-тонзиллофарингита

Целью антибактериальной терапии тонзиллофарингита, вызванного β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), является не только устранение симптомов тонзиллофарингита, а, прежде всего, эрадикация БГСА из ротоглотки и профилактика возникновения ранних гнойных и поздних иммуноопосредованных осложнений (острой ревматической лихорадки и острого гломеруло-нефрита), а также предотвращение распространения возбудителя [32].

Основными требованиями при выборе антибиотика для лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита является его высокая активность *in vitro* в отношении БГСА, отсутствие значимой приобретенной резистентности, а также способность препарата обеспечивать эрадикацию возбудителя, что позволяет предотвратить осложнения и дальнейшее распространение инфекции. Учитывая универсальную чувствительность БГСА к β -лактамам, препаратами выбора в терапии БГСА-тонзиллофарингита являются пенициллины, при наличии в анамнезе аллергических реакций на β -лактамы – макролиды и линкозамиды [2–4] (табл. 4).

Не отличается от рекомендаций IDSA перечень препаратов, режимы дозирования и длительность лечения, предлагаемые Американской академией педиатрии (AAP) [6] и Американской кардиологической ассоциацией (АНА), изданные в 2009 г. [5]. Для лечения стрептококкового тонзиллофарингита

у пациентов без аллергических реакций на пенициллин рекомендуется 10-дневный курс феноксиметилпенициллина или амоксициллина или однократное внутримышечное введение бензатин бензилпенициллина. У пациентов с аллергическими реакциями I типа на пенициллины в анамнезе следует применять азитромицин в течение 5 дней или стандартный 10-дневный курс клиндамицина, или кларитромицина; при гиперчувствительности не-I типа возможно применение цефалоспоринов I поколения в течение 10 дней [2].

Сходные АБП и схемы терапии БГСА-тонзиллофарингита представлены в российских методических рекомендациях «Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике» (под ред. А.А. Баранова и Л.С. Страчунского, 2007 г.) [25]. В соответствии с данным руководством препаратом выбора в лечении БГСА-тонзиллофарингита является феноксиметилпенициллин, альтернативными препаратами – депо-пенициллины (бензатин бензилпенициллин), цефалоспорины I–II поколения, макролиды, линкозамиды (табл. 5) [25].

Принципиальными отличиями этих руководств являются: (1) присутствие в рекомендациях IDSA, AAP и АНА амоксициллина; (2) более широкий перечень макролидов в российском руководстве. В России не применяется один из рекомендуемых режимов дозирования амоксициллина, а именно – 50 мг/кг 1 раз в сутки (зарегистрированная кратность применения амоксициллина составляет 2–4 раза в сутки, за исключением однократного применения для лечения острой гонореи, профилактики

Таблица 4. Рекомендуемые АБП и режимы лечения острого БГСА-тонзиллофарингита у детей и взрослых [4]

АБП	Доза	Путь введения	Длительность
У пациентов без аллергии на пенициллины			
Феноксиметилпенициллин	У детей 400 000 ЕД (250 мг) 2 или 3 раза в день; у подростков и взрослых 400 000 ЕД (250 мг) 4 раза в день или 800 000 ЕД (500 мг) 2 раза в день	Внутрь	10 дней
Амоксициллин	50 мг/кг 1 раз в день (максимальная суточная доза 1 г) или 25 мг/кг (максимально 500 мг) 2 раза в день	Внутрь	10 дней
Бензатин бензилпенициллин	У детей с массой тела <27 кг 600 000 ЕД (375 мг); у детей с массой тела >27 кг, подростков и взрослых 1 200 000 ЕД (750 мг)	В/м	Однократно
У пациентов с аллергией на пенициллины			
Цефалексин*	20 мг/кг (максимально 500 мг) 2 раза в день	Внутрь	10 дней
Цефадроксил*	30 мг/кг (максимально 1 г) 1 раз в день	Внутрь	10 дней
Клиндамицин	7 мг/кг (максимально 300 мг) 3 раза в день	Внутрь	10 дней
Азитромицин	12 мг/кг 1 раз в день (максимальная суточная доза 500 мг)	Внутрь	5 дней
Кларитромицин	7,5 мг/кг (максимально 250 мг) 2 раза в день	Внутрь	10 дней

Примечание. * У пациентов без аллергических реакций немедленного (I) типа на пенициллин в анамнезе

Таблица 5. Рекомендуемые в России АБП и режимы лечения БГСА-тонзиллофарингита у детей [25]

АБП	Доза	Длительность	Связь с приемом пищи
Препарат выбора			
Феноксиметилпенициллин*	При массе тела <25 кг: 500 мг в сутки в 2 приема При массе тела >25 кг: 1 г в сутки в 2 приема	10 дней	За 1 ч до еды
Альтернативные препараты			
Бензатин бензилпенициллин**	При массе тела <25 кг: 600 000 ЕД в/м При массе тела >25 кг: 1 200 000 ЕД в/м	Однократно	–
Цефалексин	45 мг/кг/сутки в 3 приема	10 дней	Независимо от приема
Цефуросксим аксетил	30 мг/кг/сутки в 3 приема	10 дней	Во время еды
Эритромицин***	40 мг/кг/сутки в 3 приема	10 дней	За 1 ч до еды
Азитромицин	12 мг/кг/сутки в 1 прием	5 дней	За 1 ч до еды
Кларитромицин	15 мг/кг/сутки в 2 приема	10 дней	Независимо от приема
Рокситромицин	5 мг/кг/сутки в 2 приема	10 дней	До еды
Мидекамицин	50 мг/кг/сутки в 2 приема	10 дней	За 15 мин до еды
Спирамицин	3 млн. ЕД/сутки в 2 приема	10 дней	Независимо от приема
Линкомицин	30 мг/кг/сутки в 3 приема	10 дней	За 1-2 ч до еды
Клиндамицин	20 мг/кг/сутки в 3 приема	10 дней	Запивать большим количеством воды

Примечание. * Преимущественно рекомендуется для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии.

** Целесообразно назначать при низкой комплаентности к приему антибиотиков внутрь, при наличии ревматической лихорадки в анамнезе у ребенка или ближайших родственников, при неблагоприятных социально-бытовых условиях; вспышках стрептококковой инфекции в детских организованных коллективах.

*** Отмечается более высокая частота НЛР со стороны ЖКТ по сравнению с другими макролидами.

эндокардита при малых хирургических вмешательствах и использования препарата при выраженной почечной недостаточности). По данным клинических исследований, использование амоксициллина 1 раз в сутки показало эквивалентную клиническую и бактериологическую эффективность, а также профилактику рецидивирования в сравнении с применением стандартного режима дозирования пенициллина или амоксициллина 2 раза в сутки и использованием цефалексина [33–35].

Ключевым фактором для включения АБП в европейские и американские рекомендации по лечению БГСА-тонзиллофарингита является стоимость курса лечения, поскольку расходы на антибактериальную терапию, как правило, покрываются медицинской страховкой.

Феноксиметилпенициллин и амоксициллин являются самыми дешевыми АБП для терапии обсуждаемой нозологической формы. Азитромицин, кларитромицин и пероральные цефалоспорины также рекомендованы FDA для лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита, однако они существенно дороже, чем использование феноксиметилпенициллина или амоксициллина в течение

10 дней [36]. Для российской практики финансовый аспект не является ключевым, поскольку пациенты или их родители обычно оплачивают стоимость АБП самостоятельно, при этом на первый план выходят удобство применения, переносимость и длительность терапии. С целью повышения комплаентности в руководства IDSA, AAP и АНА включен новый режим дозирования амоксициллина – 1 раз в сутки в течение 10 дней, однако, как было сказано выше, данный режим дозирования не зарегистрирован в России.

Необходимо подчеркнуть, что и американские, и европейские, и российские рекомендации абсолютно единогласны при определении длительности терапии: для достижения эрадикации БГСА из ротоглотки все АБП, за исключением однократного введения бензатин бензилпенициллина и 5-дневного курса азитромицина, должны применяться в течение 10 дней.

Другие значимые аспекты и проблемы при терапии ОТФ

Несмотря на существование целого ряда практических рекомендаций и руководств для врачей

по ведению пациентов с ОТФ, фармакоэпидемиологические исследования свидетельствуют, что во многих случаях в клинической практике отмечаются отклонения от существующих рекомендаций (несоблюдение правил назначения АБП, нерациональный выбор препаратов и путей введения, неадекватные режимы дозирования и длительность терапии) [37]. Отчасти это объясняется случаями неэффективности применения пенициллина, стремлением сократить длительность терапии и периода временной нетрудоспособности или освобождения от посещения детского дошкольного учреждения / школы. Далее мы попробуем обсудить важные практические аспекты терапии ОТФ, значимые для каждого специалиста.

Несмотря на универсальную активность β -лактамов против *S. pyogenes*, отмечается достаточно высокая частота неэффективности терапии пенициллинами

В последние несколько лет появился целый ряд сообщений о случаях неэффективности применения пенициллина для эрадикации *S. pyogenes* со слизистой миндалин и задней стенки глотки, частота которых может достигать 30–40% [38, 39]. В 2001 г. были опубликованы объединенные данные двух рандомизированных простых слепых многоцентровых исследований эффективности применения пенициллина (феноксиметилпенициллина или бензилпенициллина) в рекомендуемых дозах при лечении БГСА-тонзиллофарингита у детей [38]. Оказалось, что, несмотря на 100% чувствительность пиогенного стрептококка к пенициллину, микробиологическая неэффективность (отсутствие эрадикации БГСА из носоглотки на 10–14-й или 29–31-й день) отмечалась у 35% пациентов, получавших феноксиметилпенициллин, и у 37% пациентов, получавших бензилпенициллин [38].

Среди наиболее часто упоминаемых причин неудачной эрадикации БГСА отмечают: (1) низкую комплаентность 10-дневных курсов пенициллина; (2) повторное заражение стрептококками от инфицированных членов семьи; (3) разрушение пенициллина ко-патогенами, обитающими в полости рта; (4) недостаточное проникновение антибиотика в ткань миндалин; (5) использование контаминированных зубных щеток, протезов; (6) передачу БГСА от домашних животных (кошек, собак); (7) явления толерантности стрептококков к пенициллину [40, 41].

Первая и основная причина неэффективности АБТ острого тонзиллофарингита связана с нечетким следованием пациента предписанному режиму лечения, т.е. с некомплаентностью. Вполне обо-

снованным является предостережение, которое эксперты Администрации США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (Food and Drug Administration – FDA) предлагают указывать в инструкции по применению любого АБП, а именно «... пропуск приема очередной дозы препарата или преждевременное окончание рекомендованного курса антибактериальной терапии могут сопровождаться снижением эффективности лечения и повышением вероятности развития резистентности микроорганизмов».

Для немалой доли пациентов, получающих лечение инфекционного заболевания в амбулаторных условиях, характерно преждевременное прекращение АБТ, объясняемое отчетливым клиническим улучшением [42–44]. Острый стрептококковый тонзиллофарингит не является исключением: учитывая быстрое улучшение состояния пациента с БГСА-тонзиллофарингитом (как правило, к 3–5 дню) на фоне проводимой АБТ, весьма сложно убедить пациента и его родителей в необходимости соблюдения 10-дневного курса терапии. Отчасти это объясняется весьма распространенными заблуждениями среди населения о токсичности антибиотиков, их иммуносупрессивном эффекте и, в целом, о негативном влиянии на организм.

В этом плане очень показательны результаты обзора, свидетельствующие, что большинство пациентов ожидают клиническое улучшение уже в первые 3 суток заболевания (т. н. желательная условность) и впоследствии, почувствовав себя значительно лучше на фоне лечения, отказываются от дальнейшего приема АБП после 3 дней терапии [45]. Эти же данные подтверждают результаты японского исследования (Y. Yamamoto и соавт, 2012), которое продемонстрировало, что комплаентность выше при более коротком курсе лечения АБП и меньшей кратности приема препарата в сутки [46]. Доказано, что применение антибиотика в течение менее 7 дней характеризуется лучшей комплаентностью по сравнению с режимами АБП, превышающими эти сроки [42, 47]. В исследовании, посвященном изучению применения феноксиметилпенициллина при стрептококковой инфекции у детей, оказалось, что на 6-й день лечения полностью следовали рекомендуемой терапии 29%, а на 9-й день – только 18% пациентов [48]. Кратность приема препарата в сутки – еще один ключевой фактор, определяющий комплаентность лекарственной терапии [47]. Так, согласно данным масштабного метаанализа 79 исследований, лучшая комплаентность наблюдается при применении препаратов, принимаемых 1 раз в сутки (79%), а при увеличении кратности приема комплаентность

значительно уменьшалась (69% при приеме препарата 2 раза в сутки, 65% – 3 раза в сутки и 51% при назначении 4 раза в сутки) [49].

Эффективным методом оптимизации комплаентности при лечении БГСА-тонзиллофарингита является использование коротких курсов антибиотиков, применяемых 1 раз в сутки

Как было сказано выше, для достижения адекватной эрадикации БГСА из ткани миндалин все АБП, кроме бензатин бензилпенициллина и азитромицина, должны применяться в течение 10 дней [2–4, 6, 25] (см. табл. 4 и 5). Уменьшить частоту случаев некомплаентности, характерную для стандартного 10-дневного курса АБТ, можно, используя АБП, применяемые короткими курсами. В данном случае приемлемым альтернативным вариантом лечения может быть назначение 5-дневного курса азитромицина.

Результаты Кокрановского метаанализа, опубликованные в 2009 г. [50], продемонстрировали сопоставимую эффективность коротких 3–6-дневных курсов АБТ азитромицином и стандартных 10-дневных курсов лечения феноксиметилпенициллином детей с острым тонзиллофарингитом, вызванным *S. pyogenes*. В ходе метаанализа были проанализированы 20 *рандомизированных контролируемых исследований* (РКИ), включавших 13 102 случая острого БГСА-тонзиллофарингита у детей в возрасте от 1 до 18 лет. При терапии короткими курсами отмечалась более быстрая нормализация температуры тела (в среднем –0,3 дня, 95% ДИ от –0,45 до –0,14) и исчезновение боли в горле (–0,5 дня, 95% ДИ от –0,78 до –0,22), а также меньший риск ранней клинической неэффективности терапии (отношение шансов – ОШ = 0,8; 95% ДИ 0,67–0,94). Риск позднего бактериологического рецидива оказался несколько выше при использовании коротких курсов лечения (ОШ 1,31, 95% ДИ 1,16–1,48), однако после исключения из анализа исследований, в которых азитромицин применялся в низкой суточной дозе (10 мг/кг), статистически значимых различий уже выявлено не было (ОШ 1,06, 95% ДИ 0,92–1,22) [50].

Оптимальный режим терапии БГСА-тонзиллофарингита азитромицином у детей – 12 мг/кг/сутки в течение 5 дней, у взрослых – 500 мг 1 раз в день в течение 3 дней

Безусловно важным с практической точки зрения является вопрос об оптимальном режиме дозирования азитромицина при лечении БГСА-

тонзиллофарингита у детей и взрослых, решению которого был посвящен метаанализ РКИ азитромицина при данной нозологии, выполненный J. Casey и M. Pichichero [51]. Были проанализированы результаты 14 исследований у детей и 5 – у взрослых (общее число пациентов 4626). У детей азитромицин применялся в курсовых дозах 30 мг/кг (10 мг/кг/сутки в течение 3 дней или 10 мг/кг/сутки в первый день и по 5 мг/кг/сутки во 2–5-й дни лечения) или 60 мг/кг (20 мг/кг/сутки в течение 3 дней или по 12 мг/кг/сутки в течение 5 дней); у взрослых пациентов азитромицин назначался по 500 мг в день в течение 3 дней или 500 мг в первый день и затем по 250 мг в день в течение 4 дней. В группах сравнения пациенты получали стандартные 10-дневные курсы других АБП (пенициллина, эритромицина, цефаклора, кларитромицина и АМК).

Оказалось, что у детей азитромицин в курсовой дозе 60 мг/кг достоверно превосходил по эффективности 10-дневный курс препарата сравнения (ОШ = 5,27; 95% ДИ 3,34–8,32, $p < 0,00001$), при этом вероятность бактериологической неэффективности терапии препаратами сравнения была в 5 раз выше, чем при лечении азитромицином. В то же время низкие дозы азитромицина у детей (30 мг/кг в течение 3 или 5 дней) достоверно уступали по эффективности 10-дневному курсу препарата сравнения (ОШ = 0,47; 95% ДИ 0,24–0,91, $p < 0,02$) – вероятность бактериологической неэффективности в 3 раза выше при использовании азитромицина. У детей азитромицин в дозе 20 мг/кг/сутки в течение 3 дней по бактериологической эффективности не отличался от 10-дневного курса препарата сравнения (ОШ = 0,62; 95% ДИ 0,3–1,27, $p = 0,19$), однако 5-дневный курс азитромицина в дозе 12 мг/кг/сутки превосходил 10-дневный курс лечения препаратами сравнения (ОШ = 4,37; 95% ДИ 1,7–11,27, $p = 0,02$). У взрослых же наиболее оптимальной схемой оказалось использование азитромицина в дозе 500 мг 1 раз в день в течение 3 дней (ОШ 1,87, 95% ДИ 0,81–4,27, $p = 0,14$). Таким образом, для лечения БГСА-тонзиллофарингита азитромицин у детей должен применяться в дозе 12 мг/кг/сутки в течение 5 дней, а у взрослых – по 500 мг 1 раз в день в течение 3 дней [51].

Кроме цитируемого выше метаанализа, следует привести также результаты трех сравнительных РКИ, которые подтверждают эффективность азитромицина в дозе 12 мг/кг в сутки в течение 5 дней в сравнении с 10-дневными курсами терапии феноксиметилпенициллином (по 250 мг 3 раза в сутки) для лечения стрептококкового тонзиллофарингита у детей (табл. 6) [52]. Частота нежелательных

Таблица 6. Результаты трех сравнительных РКИ азитромицина (12 мг/кг в сутки, 5 дней) и феноксиметилпенициллина (по 250 мг 3 раза в сутки, 10 дней) при лечении стрептококкового тонзиллофарингита у детей [52]

Антибиотик	14-й день п/N (%)	30-й день п/N (%)
Бактериологическая эрадикация		
Азитромицин	323/340 (95%)	255/330 (77%)
Феноксиметилпенициллин	242/332 (73%)	206/325 (63%)
Клиническая эффективность (выздоровление + улучшение)		
Азитромицин	336/343 (98%)	310/330 (94%)
Феноксиметилпенициллин	284/338 (84%)	241/325 (74%)

явлений (НЯ), связанных с проводимым лечением, составила 18% в группе пациентов, получавших азитромицин, и 13% в группе терапии феноксиметилпенициллином [52]. Наиболее частыми НЯ были жидкий стул (6% vs 2%), рвота (6% vs 4%) и боли в животе (3% vs 1% для азитромицина и феноксиметилпенициллина соответственно).

Факторы, обуславливающие необходимость применения АБП, активных против внутриклеточных патогенов, при остром тонзиллофарингите

Одной из причин неэффективности эрадикации *S. pyogenes* является наличие у пиогенного стрептококка способности проникать в эпителиальные клетки слизистых оболочек. Однако далеко не все антибактериальные препараты способны эффективно воздействовать на внутриклеточно локализованные патогены. В ходе исследования, выполненного E.L. Kaplan с соавт. на культуре эпителиальных клеток слизистой оболочки глотки человека (HEp-2), было показано, что БГСА, локализованные внутри клеток, сохраняли жизнеспособность, несмотря на воздействие на эпителиальные клетки пенициллина, цефалотина и клиндамицина [53]. В то же время антибиотики группы макролидов (азитромицин и эритромицин) обладали бактерицидным эффектом в отношении данных микроорганизмов.

В последнее время использование макролидов в качестве АБП для лечения острого тонзиллофарингита привлекает все большее внимание в связи с тем, что зачастую в качестве этиологических агентов заболевания могут выступать *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [7]. Этому аспекту уделено особое внимание в рекомендациях ESCMID [3]. На сегодняшний день окончательно не установлено, являются ли «атипичные» возбудители ко-патогенами или ключевыми этиологическими агентами при данной нозологии [7], а также

какова роль данных микроорганизмов в развитии неблагоприятных исходов заболевания, включая большую продолжительность, рецидивирование симптомов или возникновение других осложнений. Имеющиеся доказательства роли микоплазм и хламидий в этиологии острого тонзиллофарингита немногочисленны и ограничены исследованиями у детей. В двух наблюдательных исследованиях (одно проспективное когортное исследование и одно типа случай-контроль) был продемонстрирован повышенный риск рецидивирования симптомов после инфекции, вызванной *M. pneumoniae* [7, 54]. В двух исследованиях установлена роль «атипичных» патогенов у детей с рецидивирующим течением тяжелого острого тонзиллофарингита, которым проводилась тонзиллэктомия [55, 56].

Заключение

Несмотря на совершенствование диагностических и лечебных мероприятий, острый стрептококковый тонзиллофарингит был и остается значимой проблемой, в первую очередь для педиатрической практики. Существующие значительные различия антибиотикорезистентности *S. pyogenes*, по данным российских и зарубежных микробиологических исследований, а также современные сведения об эффективности различных антибиотиков при БГСА-тонзиллофарингите позволяют рассматривать в качестве препаратов выбора для лечения ОТФ в России не только β -лактамы, но и современные макролиды, особенно азитромицин, ввиду возможности его применения короткими курсами. Также остаются актуальными дальнейшие научные исследования, направленные на улучшение экспресс-диагностики БГСА-тонзиллофарингита и создание эффективной, безопасной и доступной вакцины против *S. pyogenes* – возбудителя не только ОТФ, но и широкого спектра других инфекционных заболеваний.

Литература

- Pichichero ME. Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment. *Ann Emerg Med.* 1995; 25 (3):390-403.
- Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, de Martino M. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther.* 2011; 33 (1):48-58.
- Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, et al. ESCMID Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (Suppl 1):1-28.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Infectious Diseases Society of America. 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.
- Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B., et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: A scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2009; 119:1541-51.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2009.
- Esposito S, Blasi F, Bosis S, Droghetti R, Faelli N, Lastrico A, Principi N. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol.* 2004; 53 (Pt 7):645-51.
- Азовскова О.В., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Кречикова О.И., Козлов Р.С., исследовательская группа «ПеГАС». Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России за период 1999–2009 гг. *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2012; 14 (4):309-21.
- Feng L, Lin H, Ma Y, Yang Y, Zheng Y, Fu Z, et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* from Chinese pediatric patients in association with Tn916 transposons family over a 16-year period. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010; 67 (4):369-75.
- Koh E, Kim S. Decline in erythromycin resistance in group A streptococci from acute pharyngitis due to changes in the emm Genotypes rather than restriction of antibiotic use. *Korean J Lab Med.* 2010; 30 (5):485-90.
- Katz KC, McGeer AJ, Duncan CL, Ashi-Sulaiman A, Willey BM, Sarabia A, et al. Emergence of macrolide resistance in throat culture isolates of group A streptococci in Ontario, Canada, in 2001. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47:2370-72.
- Martin JM, Green M, Barbadora KA, Wald ER. Erythromycin-resistant group A streptococci in schoolchildren in Pittsburgh. *N Engl J Med.* 2002; 346:1200-06.
- Robinson DA, Sutcliffe JA, Tewodros W, Manoharan A, Bessen DE. Evolution and global dissemination of macrolide-resistant group A streptococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50 (9):2903-11.
- Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991; 35:1267–72.
- Giovanetti E, Montanari MP, Mingoia M, Varaldo PE. Phenotypes and genotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* strains in Italy and heterogeneity of inducibly resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43 (8):1935-40.
- Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40:1817–24.
- Grivea IN, Al-Lahham A, Katopodis GD, Syrogiannopoulos GA, Reinert RR. 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; 50:256-61.
- Pavlovic L, Grego E, Sipetic-Grujicic S. Prevalence of macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* collected in Serbia. *Jpn J Infect Dis.* 2010; 63 (4):275-6.
- Bley C, van der Linden M, Reinert RR. *mef(A)* is the predominant macrolide resistance determinant in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in Germany. *Int J Antimicrob Agents.* 2011; 37 (5):425-31.
- Montagnani F, Stolzuoli L, Croci L, Rizzuti C, Arena F, Zanchi A, Cellesi C. Erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* and macrolide consumption in a central Italian region. *Infection.* 2009; 37:353-357.
- Zavadskā D, Bērziņa D, Drukaļska L, Pugačova N, Miklasevics E, Gardovska D. Macrolide resistance in group A beta haemolytic streptococcus isolated from outpatient children in Latvia. *APMIS.* 2010; 118 (5):366-70.
- Meisal R, Andreasson IK, Høiby EA, Aaberge IS, Michaelsen TE, Caugant DA. *Streptococcus pyogenes* isolates causing severe infections in Norway in 2006 to 2007: emm types, multilocus sequence types, and superantigen profiles. *J Clin Microbiol.* 2010; 48 (3):842-51.
- Richter SS, Heilmann KP, Beekmann SE, Miller NJ, Miller AL, Rice CL, et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in the United States, 2002-2003. *Clin Infect Dis.* 2005; 41:599-608.
- Сидоренко С.В., Грудина С.А., Филимонова О.Ю., Столярова Л.Г., Савинова Т.А. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации. *Клин фармакол тер.* 2008; 17 (2):28-32.
- Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Методические рекомендации (под ред.

- А.А. Баранова и Л.С. Страчунского). Клин микробиол антимикроб химиотер. 2007; 9(3):200-10.
26. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981; 1 (3):239-46.
 27. Cohen S., Centor R. Diagnosis and management of adults with pharyngitis. *Ann Intern Med*. 2004 May 4;140(9):763.
 28. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 2012; 172 (11):847-52.
 29. Are antibiotics still “automatic” in France? *Bull World Health Organ* 2011; 89:8-9.
 30. Эпидемиологический надзор и профилактика стрептококковой (группы А) инфекции. Методические указания. МУ 3.1.1885-04 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004).
 31. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 36 от 03.02.97 «О совершенствовании мероприятий по профилактике дифтерии».
 32. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002; 35:113-25.
 33. Feder HM Jr, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics*. 1999; 103 (1):47-51.
 34. Lennon DR, Farrell E, Martin DR, Stewart JM. Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child*. 2008; 93 (6):474-8.
 35. Armengol CE, Hendley JO. Occurrence of group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis in the four months after treatment of an index episode with amoxicillin once-daily or twice-daily or with cephalexin. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31 (11):1124-7.
 36. Andrews M, Condren M. Once-daily amoxicillin for pharyngitis. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010; 15 (4):244-8.
 37. Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А., Дмитренко О.В. и др. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Тер архив*. 2004; 5:45–51.
 38. Kaplan EL, Johnson DR. Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis. *Pediatrics*. 2001; 8:1180-6.
 39. Ovetchkine P, Levy C, de la Rocque F, et al. Variables influencing bacteriological outcome in patients with streptococcal tonsillopharyngitis treated with penicillin V. *Eur J Pediatr*. 2002;161:365-7.
 40. Pichichero ME, Casey JR, Mayes T, et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19:917-23.
 41. Pichichero ME, Casey JR. Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 137(6):851-7.
 42. Urquhart J. Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens. *Postgrad Med J*. 1992; 68 Suppl 3:S49-58.
 43. Gil VF, Payá MA, Asensio MA, Torres MT, Pastor R, Merino J. *Med Clin (Barc)*. Non-compliance of the treatment with antibiotics in non-severe acute infections. 1999; 112 (19):731-3.
 44. Llor C, Hernández S, Bayona C, Moragas A, Sierra N, Hernández M, Miravittles M. A study of adherence to antibiotic treatment in ambulatory respiratory infections. *Int J Infect Dis*. 2013; 17 (3):e168-72.
 45. Branthwaite A, Pechère JC. Pan-European survey of patients' attitudes to antibiotics and antibiotic use. *J Int Med Res*. 1996; 24 (3):229-38.
 46. Yamamoto Y, Kadota J, Watanabe A, et al. Compliance with oral antibiotic regimens and associated factors in Japan: compliance survey of multiple oral antibiotics (COSMOS). *Scand J Infect Dis*. 2012; 44 (2):93-9.
 47. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 49 (6):897-903.
 48. Bergman AB, Werner RJ. Failure of children to receive penicillin by mouth. *N Engl J Med*. 1963; 268:1334-8.
 49. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23 (8):1296-310.
 50. Altamimi S., Khalil A., Khalawi K.A., et al. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1):CD004872.
 51. Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (12):1748-55.
 52. ZITHROMAX® (azithromycin tablets and azithromycin for oral suspension). USP drug information, январь 2009 г.
 53. Kaplan EL, Chhatwal GS, Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: Clinical and pathogenetic implications. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(11):1398-406.
 54. Esposito S, Bosis S, Begliatti E, et al. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin Infect Dis*. 2006; 43 (2):206-9.
 55. Esposito S, Marchisio P, Capaccio P, et al. Role of atypical bacteria in children undergoing tonsillectomy because of severely recurrent acute tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27 (12):1233-7.
 56. Piacentini GL, Peroni DG, Blasi F, et al. Atypical bacteria in adenoids and tonsils of children requiring adenotonsillectomy. *Acta Otolaryngol*. 2010; 130 (5):620-5.