

М.Ю. Щербакова, Б.С. Белов

А-СТРЕПТОКОККОВЫЙ ТОНЗИЛЛИТ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Проблема острого тонзиллита, вызванного β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), по-прежнему, сохраняет свою актуальность как во врачебном, так и в общемедицинском плане. В настоящей статье описана клиническая картина заболевания, освещены вопросы дифференциальной диагностики, представлены данные, свидетельствующие о «возрождении» высоковирулентной БГСА-инфекции и нарастании частоты осложнений (острая ревматическая лихорадка, синдром токсического шока), обоснована необходимость рациональной антибактериальной терапии данной патологии. Препаратами выбора для лечения острых форм БГСА-тонзиллита являются пенициллины (амоксциллин/клавуланат, бензатин-пенициллин, феноксиметилпенициллин) и цефалоспорины I поколения (цефадроксил), а при непереносимости β -лактамов антибиотиков – 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 (амоксциллин/клавуланат) или цефалоспорины II поколения (цефуросим-аксетил). Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) используют в терапии острого и хронического БГСА-тонзиллита как препараты резерва.

Ключевые слова: А-стрептококковый тонзиллит, острая ревматическая лихорадка, антибиотикотерапия, пенициллины, макролиды, линкозамиды.

Problem of acute tonsillitis due to β -hemolytic streptococcus A (BGSА) remains actual both for the practitioners and for medicine in whole. Authors describe clinical presentations of disease, elucidate problems of differential diagnosis, present data, testified to «renaissance» of high- virulent BGSА-infection and to increasing incidence of complications (acute rheumatic fever, toxic shock syndrome); and proves necessity of rational antibiotic therapy in cases of this pathology. Medicaments of choice in cases of acute BHSА-tonsillitis are penicillins (Amoxicillin, Phenoximethylpenicillin), I generation of cephalosporin antibiotics (Cephadroxil), macrolides in cases of β -lactam antibiotics intolerance (Spiramycin, Azitromycin, Roxitromycin, Claritromycin, Jozamycin, Midecamycin). Inhibitor-protected penicillns (Amoxicillin/clavulanate) or II generation of cephalosporin antibiotics (Cefuroxim- acethyl) are indicated in cases of chronic recurrent BHSА-tosillitis, then possibility of contamination of inflammation focus by β -lactamase producing microorganisms is rather high. Lincosamides (Lincomycin or Clindamycin) are used in treatment of acute and chronic BHSА-tonsillitis as reserve preparations.

Key words: A- streptococcal tonsillitis, acute rheumatic fever, antibiotic therapy, penicillins, macrolides, lincosmides.

Контактная информация

Щербакова Марина Юрьевна – д. м. н., проф. каф. детских болезней № 1 ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (495) 236-47-17, E-mail: petersh@su29.ru

Статья поступила 28.04.09, принята к печати 10.06.09

Острый тонзиллит (ОТ) (ангина) – острое воспаление одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца (чаще – небных миндалин). Это заболевание принадлежит к числу широко распространенных инфекций верхних дыхательных путей.

Наиболее частым бактериальным возбудителем ОТ является β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*). Реже ОТ вызывают вирусы, стрептококки групп С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae* (дифтерия), анаэробы и спирохеты (ангина Симановского–Плаута–Венсана), крайне редко – микоплазмы и хламидии [1].

БГСА передается воздушно-капельным путем. Источниками инфекции являются больные и реже бессимптомные носители. Наибольшая заболеваемость А-стрептококковым тонзиллитом отмечается в зимне-весенний период.

Изучение динамики эпидемиологического процесса показывает, что в 100-летнем интервале выделяются 3 больших цикла заболеваемости стрептококковыми инфекциями. На рис. 1 эти данные представлены на примере скарлатины. Анализ многолетних ритмов позволяет прогнозировать очередное пандемическое распространение злокачественной стрептококковой инфекции. Данный прогноз, к сожалению, подтверждается. В последнем десятилетии XX века, даже с середины 1980-х годов, появилась и нарастает стрептококковая инфекция, которая является аналогом таковой прошлых времен по тяжести и частоте осложнений. И в ближайшем будущем человечеству предстоит решающее сражение с инвазивной, то есть агрессивной стрептококковой инфекцией, которая по биологическим законам должна проявить свою мощь так, как это было в начале XX века [2].

В середине 1980-х годов в США – стране, имевшей наиболее благополучные медико-статисти-

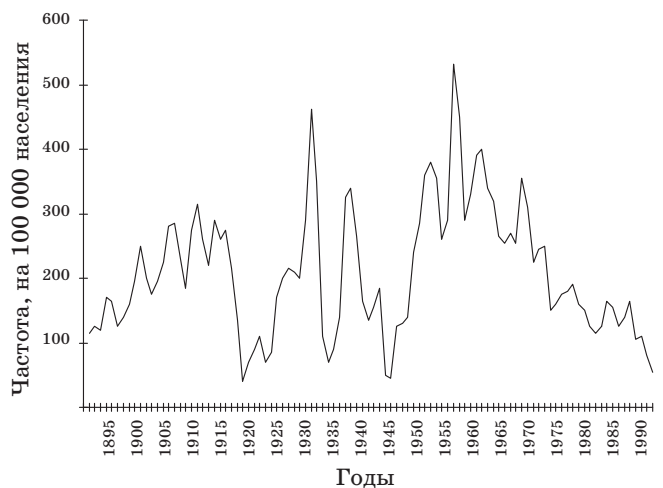


Рис. 1. Динамика заболеваемости скарлатиной в России*. * По данным [2].

Таблица 1

Основные причины вспышки ОРЛ в США в 1985–1987 гг.*

Причины вспышки ОРЛ
• Ослабление настороженности врачей в отношении ОРЛ
• Недостаточное знание клинической симптоматики острой фазы болезни вследствие редкой ее встречаемости
• Неполное обследование и лечение больных со стрептококковым тонзиллитом/фарингитом
• Изменение вирулентности («ревматогенности») стрептококка

* По данным [6].

ческие показатели, разразилась вспышка острой ревматической лихорадки (ОРЛ) среди детей в городе Солт-Лейк-Сити (штат Юта) [3]. Беспокойство органов здравоохранения значительно возросло, когда стали поступать сообщения о вспышках ОРЛ среди детей и молодых взрослых, в том числе солдат-новобранцев, в других регионах США (Огайо, Пенсильвания, Западная Виргиния, Миссури, Калифорния, Алабама, Флорида и др.). В результате инспектирования ведущими педиатрами-кардиологами крупных детских медицинских учреждений было установлено, что заболеваемость ОРЛ увеличилась в 5–12 раз в 24 штатах США [4, 5]. Причем в большинстве случаев заболевали дети из семей, годовой достаток в которых превышал средний по стране (то есть отдельное жилище, полноценное питание, возможность своевременного получения квалифицированной медицинской помощи). Примечательно, что диагноз ОРЛ в большинстве случаев был поставлен с опозданием. Среди наиболее вероятных причин данной вспышки (табл. 1) далеко не последнюю роль сыграл и так называемый «врачебный фактор». Как справедливо отметил G.H. Stollerman, молодые врачи никогда не видели больных с ОРЛ, не предполагали возможности циркуляции стрептококка в школьных коллективах, не знали об определяющем профилактическом значении пенициллина и часто вообще не знали, что при тонзиллитах нужно применять антибиотики [6]. Наряду с этим было показано, что в 1/3 случаев ОРЛ являлась следствием БГСА-тонзиллита, протекавшего со стертым клиническим симптомокомплексом (удовлетворительное общее состояние, температура тела нормальная или субфебрильная, небольшое чувство першения в глотке, исчезающее через 1–2 дня), когда большинство больных не обращалось за медицинской помощью, а лечение проводилось самостоятельно без применения соответствующих антибиотиков [7].

Исходя из гипотезы об изменении вирулентности стрептококка, в США были начаты серьезные исследования по идентификации «ревмато-

Таблица 2

**Характеристика ревматогенных
А-стрептококковых штаммов***

Особенности ревматогенных А-стрептококковых штаммов
• Тропность к носоглотке
• Большая гиалуроновая капсула
• Мукоидные колонии на кровяном агаре
• Короткие цепи в бульонных культурах
• Индукция типоспецифических антител
• Высокая контагиозность
• Крупные молекулы М-протеина на поверхности штаммов
• Характерная генетическая структура М-протеина
• Наличие перекрестно реагирующих эпитопов

* По данным [6].

генных» штаммов данного микроорганизма по аналогии с установленными ранее нефритогенными штаммами 12-го и 49-го типов БГСА.

При исследовании глоточных культур в пораженных ОРЛ популяциях в конце 1980-х годов были выделены мукоидные штаммы БГСА, среди которых наиболее часто встречались серотипы М-3, М-5 и М-18. Имеющиеся данные позволяют вести речь о существовании ревматогенных БГСА-штаммов, обладающих рядом определенных свойств (табл. 2). Среди них особое значение имеет наличие в молекулах М-протеина эпитопов, перекрестно реагирующих с различными тканями макроорганизма-хозяина: миозином, синовией, мозгом, сарколеммальной мембраной. Эти свойства отмечены у серотипов М-3, М-5 и М-18. Указанные данные подкрепляют концепцию молекулярной мимикрии как основного патогенетического механизма реализации стрептококковой инфекции в ОРЛ за счет того, что образующиеся в ответ на антигены стрептококка антитела реагируют с аутоантигенами хозяина. С другой стороны, М-протеин обладает свойствами суперантигена, индуцирующего эффект аутоиммунитета. Приобретенный аутоиммунный ответ может быть, в свою очередь, усилен последующим инфицированием ревматогенными штаммами, содержащими перекрестно-реактивные эпитопы.

К началу 1990-х гг., когда число случаев ОРЛ постепенно пошло на убыль, БГСА-инфекция преподнесла еще один весьма неприятный сюрприз. Из США и ряда стран Западной Европы стали поступать сообщения о чрезвычайно тяжелой инвазивной БГСА-инфекции, протекающей с гипотензией, коагулопатией и полиорганной функциональной 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 угрожа-

ющей жизни БГСА-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 [5].

Истинные причины «возрождения» высоковирулентной БГСА-инфекции остаются до настоящего времени полностью не раскрытыми. 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.

Сохраняющаяся высокая частота заболевания, быстрое распространение инфекции (особенно в организованных коллективах с пребыванием людей в стесненных условиях), преимущественное поражение детей в возрасте 5–15 лет и молодых лиц, большие трудовые потери, возможность развития серьезных осложнений, а также экономический ущерб – это далеко не полный перечень причин, свидетельствующих о том, что проблема БГСА-тонзиллита по-прежнему является актуальной как во врачебном, так и в социальном плане.

Клиническая картина. Инкубационный период при остром БГСА-тонзиллите составляет от нескольких часов до 2–4 дней. Характерно острое начало с повышением температуры тела до 37,5–39 °С, познабливание или озноб, головная боль, общее недомогание, боль в горле, усиливающаяся при глотании, нередко артралгии и миалгии. У детей может быть тошнота, рвота, боли в животе. Развернутая клиническая картина наблюдается, как правило, на 2-е сутки с момента начала заболевания, когда общие симптомы достигают максимальной выраженности. При осмотре выявляется покраснение небных дужек, язычка, задней стенки глотки. Миндалины гиперемированы, отечны, часто с гнойным налетом желтовато-белого цвета. Налет рыхлый, пористый, легко удаляется шпателем с поверхности миндалин без кровотечения дефекта. У всех больных отмечается уплотнение, увеличение и болезненность при пальпации шейных лимфатических узлов на уровне угла нижней челюсти (регионарный лимфаденит). В анализах крови – лейкоцитоз ($9-12 \cdot 10^9/\text{л}$), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ (иногда до 40–50 мм/ч), появление С-реактивного белка. Длительность острого периода болезни (без лечения) составляет примерно 5–7 дней. В дальнейшем при отсутствии осложнений основные клинические проявления тонзиллита (лихорадка, симптомы интоксикации, воспалительные изменения в миндалинах) быстро исчеза-

ют, картина периферической крови нормализуется. При этом симптомы регионарного лимфаденита могут сохраняться до 10–12 дней.

Диагноз БГСА-тонзиллита должен быть подтвержден исследованием мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. При соблюдении правил техники забора образца чувствительность микробиологического метода достигает 90%, а специфичность – 95–99%. Популярными за рубежом методы экспресс-диагностики А-стрептококкового антигена в мазках из зева дают возможность получить ответ уже через 15–20 мин. В то же время следует подчеркнуть, что культуральный метод не позволяет дифференцировать активную инфекцию от БГСА-носительства, а современные экспресс-тесты, несмотря на их высокую специфичность (95–100%), отличаются сравнительно низкой чувствительностью (60–80%), т. е. отрицательный результат быстрой диагностики не исключает стрептококковую этиологию заболевания.

Дифференциальная диагностика острого БГСА-тонзиллита, основанная только на клинических признаках, нередко представляет собой достаточно трудную задачу даже для опытных врачей. Обычно БГСА-тонзиллит приходится дифференцировать со следующими заболеваниями: ОТ вирусной этиологии, скарлатина, дифтерия, мононуклеоз и ангина Симановского–Плаута–Венсана. Наличие респираторных симптомов (кашель, ринит, охриплость голоса и др.), а также сопутствующие конъюнктивит, стоматит или диарея более характерны для ОТ вирусной этиологии. У больных острым БГСА-тонзиллитом не обнаруживаются высыпания на коже и слизистых оболочках, в то время как при скарлатине наблюдается диффузная кожная эритема, бледнеющая при надавливании. Но наиболее характерными признаками скарлатины являются бледность вокруг рта на фоне общей красноты лица, ярко-красный («малиновый») язык, симптом Пастиа (темно-красные линии сливающихся петехий на сгибах и в складках кожи), а также обильное шелушение ранее пораженной кожи после снижения температуры тела. При локализованной дифтерии ротоглотки налет с миндалин снимается с трудом, не растирается на предметном стекле, не растворяется в воде, а медленно оседает на дно сосуда; после удаления налета отмечается кровоточивость подлежащих тканей. Ангинозная форма инфекционного мононуклеоза, как правило, начинается с распространенного поражения лимфатических узлов (шейных, затылочных, подмышечных, абдоминальных, паховых), симптоматика тонзиллита развивается на 3–5-й день болезни, при исследовании периферической крови выявляется лейкоцитоз с преобладанием мононуклеаров (до 60–80%). Ангина Симановского–Плаута–Венсана характеризуется слабо выраженными признаками общей интоксикации и явлениями одностороннего яз-

венно-некротического тонзиллита, при этом возможно распространение некротического процесса на мягкое и твердое небо, десны, заднюю стенку глотки и гортань.

Учитывая возможность самокупирования 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 др.) в ущерб системной антибиотикотерапии. Подобный подход представляется совершенно неправильным и даже вредным для больного из-за угрозы развития весьма серьезных последствий.

Лечение. Несмотря на то, что БГСА по-прежнему сохраняет практически полную чувствительность к β -лактамам антибиотикам, в последние годы отмечаются определенные проблемы в терапии тонзиллитов, вызванных этим микроорганизмом. По данным разных авторов, частота неудач пенициллинотерапии БГСА-тонзиллитов составляет 25–30% и даже достигает 38%. Одной из возможных причин этого может быть гидролиз пенициллина специфическими ферментами – β -лактамазами, которые продуцируются микроорганизмами-копатогенами (золотистый стафилококк, гемофильная палочка и др.), присутствующими в глубоких тканях миндалин, особенно при наличии хронических воспалительных процессов в последних.

Как видно из табл. 3, препараты пенициллинового ряда остаются средствами выбора только при лечении острого БГСА-тонзиллита. На сегодняшний день оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов представляется амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по своим фармакокинетическим характеристикам, отличаясь большей биодоступностью (93%, 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 или предварительное растворение в воде), что повышает исполнительность пациентов в соблюдении схемы лечения.

Применение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфек-

Таблица 3

Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите*

Антибиотики	Суточная доза		Связь с приемом пищи	Длительность лечения, дни
	Взрослые и дети старше 12 лет	Дети до 12 лет		
Препараты выбора				
β-лактамы				
Пенициллины:				
Амоксициллин	1,5 г в 3 приема или 2,0 г в 2 приема	0,375 г в 3 приема (<25 кг) 750 мг в 3 приема (>25 кг)	независимо	10
Феноксиметилпенициллин ¹⁾	1,5 г в 3 приема	0,375 г в 2 приема (<25 кг) 750 мг в 2 приема (>25 кг)	за 1 ч до еды	10
Бензатинпенициллин	2,4 млн ЕД в/м	600 тыс ЕД в/м (<25 кг) 1,2 млн ЕД в/м (>25 кг)	–	однократно
Цефалоспорины:				
Цефадроксил	1 г в 2 приема	30 мг/кг в 1 прием	независимо	10
При непереносимости β-лактаменных антибиотиков				
Макролиды:				
эритромицин ²⁾	1,5 г в 3 приема	40 мг/кг в 3 приема	за 1 ч до еды	10
азитромицин	0,5 г – 1-й день, затем 0,25 г в 1 прием ³⁾ или 0,5 г в 1 прием ⁴⁾	12 мг/кг в 1 прием ^{3),5)}	за 1 ч до еды	5 3
джозамицин	1,5 г в 3 приема или 2,0 г в 2 приема	40–50 мг/кг в 2–3 приема	независимо	10
спирамицин	6 млн ЕД в 2 приема	3 млн ЕД в 2 приема	независимо	10
кларитромицин	0,5 г в 2 приема	15 мг/кг в 2 приема	независимо	10
рокситромицин	0,3 г в 2 приема	5 мг/кг в 2 приема	за 15 мин до еды	10
мидекамицин	1,2 г в 3 приема	50 мг/кг в 2 приема	до еды	10
При непереносимости макролидов и β-лактаменных антибиотиков				
Линкозамины:				
линкомицин	1,5 г в 3 приема	30 мг/кг в 3 приема	за 1–2 ч до еды	10
клиндамицин	0,6 г в 4 приема	20 мг/кг в 3 приема	запивать большим количеством воды	10

¹⁾ Рекомендуются преимущественно для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии; ²⁾ для эритромицина характерно наиболее частое, по сравнению с другими макролидами, развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта; ³⁾ схемы одобрены FDA; ⁴⁾ схема одобрена Фармкомитетом РФ; ⁵⁾ согласно последним данным [9], 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 по препаратам сравнения; * по данным [8].

ций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным по причине неудовлетворительных фармакокинетических характеристик препарата (в первую очередь – низкой биодоступности).

Назначение однократной инъекции бензатинпенициллина целесообразно при: а) сомнительной комплаентности (исполнительности) пациента в отношении перорального приема антибиотиков; б) наличии ревматической лихорадки в анамнезе у больного или ближайших родственников; в) неблагоприятных социально-бытовых условиях (феномен «скученности»); г) вспышках БГСА-инфекции в детских дошкольных учреждениях, школах, интернатах, училищах, воинских частях и др.); д) невозможности перорального приема препаратов.

Применение феноксиметилпенициллина представляется целесообразным ограничить только

младшим детским контингентом больных, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую комплаентность, контролируемую со стороны родителей, чего нельзя сказать о подростках.

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.

При непереносимости β-лактаменных антибиотиков целесообразно назначение макролидов (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, джозамицин, мидекамицин). Наряду с высокой противострептококковой активностью, преимуществами этих препаратов являются спо-

способность создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции, более короткий (в частности для азитромицина) курс лечения, хорошая переносимость. Применение эритромицина – первого представителя антибиотиков данного класса в настоящее время существенно снизилось, поскольку он наиболее часто по сравнению с другими макролидами вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

Следует отметить, что в конце XX века из Японии и ряда стран Европы стали поступать сообщения о нарастании резистентности БГСА к эритромицину и другим макролидам. На примере Финляндии было показано, что эта резистентность является управляемым процессом, т.е. широкая разъяснительная кампания среди врачей в этой стране привела к двукратному снижению потребления макролидов и, как следствие, двукратному уменьшению частоты БГСА-штаммов, устойчивых к упомянутым антибиотикам. В России резистентность БГСА к макролидам колеблется от 4,8% (Центральный регион) до 14% (Урал) [10]. При этом к 16-членным макролидам, в частности джозамицину, резистентность ниже, чем к 14–15-членным макролидам.

Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) назначают при БГСА-тонзиллите только при непереносимости как β -лактамов, так и макролидов. Широкое применение этих препаратов при данной нозологической форме не рекомендуется. Известно, что при частом применении оральных пенициллинов чувствительность к ним со стороны зеленящих стрептококков, локализующихся в ротовой полости, существенно снижается. Поэтому у данной категории пациентов, среди которых достаточное количество больных с ревматическими пороками сердца, линкозамиды рассматриваются как препараты первого ряда для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении различных стоматологических манипуляций.

При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колонизации 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 -лактамов антибиотиков – линкозамидами (табл. 4). Указанные антибиотики также рассматриваются как препараты второго ряда для случаев безуспешной пенициллинотерапии остроуго БГСА-тонзиллита (что чаще встречается при использовании феноксиметилпенициллина). Следует заметить, что в ходе сравнительного фармакокинетического исследования выявлено важное преимущество диспергируемой лекарственной формы амоксициллина/клавуланата (Флемоклав Солютаб) над стандартным таблетированным препаратом, заключающееся в значительном снижении (почти в 2 раза) вариабельности концентраций клавулановой кислоты в сыворотке крови, способствующем улучшению переносимости лечения. Показано, что при назначении Флемоклава Солютаб существенно снижается частота диареи, которая при применении обычных форм амоксициллина/клавуланата достигает 24% [11].

Универсальной же схемы, обеспечивающей 100% элиминацию БГСА из носоглотки, в мировой клинической практике не имеется.

Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов, ко-тримоксазола и хлорамфеникола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано по причине высокой частоты резистентности и, следовательно, низких показателей эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пefлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) имеет возрастные ограничения и не обосновано по причине низкой природной противострептококковой активности этих препаратов.

Вопросы своевременной рациональной антибактериальной терапии БГСА-тонзиллита и первичной профилактики ОРЛ тесно взаимосвязаны между собой. В то же время чрезвычайно важное значение имеет проблема профилактики БГСА-инфекций глотки у больных, перенесших ОРЛ, с

Таблица 4

Антибактериальная терапия рецидивирующего БГСА-тонзиллита*

Антибиотики	Суточная доза		Связь с приемом пищи	Длительность лечения, дни
	Взрослые и дети старше 12 лет	Дети моложе 12 лет		
Амоксициллин/клавуланат	1,875 г в 3 приема или 2,0 г в 2 приема (масса тела >40 кг)	40 мг/кг в 3 приема	независимо	10
Цефуроксим-аксетил	0,5 г в 2 приема	20 мг/кг в 2 приема	сразу после еды	10
Клиндамицин	0,6 г в 4 приема	20 мг/кг в 3 приема	запивать стаканом воды	10
Линкомицин	1,5 г в 3 приема	30 мг/кг в 3 приема	за 1–2 ч до еды	10

* По данным [8].

целью предупреждения повторных атак заболевания. С этой целью назначают пенициллин пролонгированного действия – бензатин-пенициллин в течение длительного периода времени (при наличии ревматических пороков сердца – пожизненно). Применение этого препарата в различных формах, особенно бициллина-5, сыграло огромную роль в профилактике повторных ревматических атак, снизив их число в 4–17 раз. Отмечая большое медицинское и социальное значение бициллинопрофилактики, рядом авторов указывалось на недостаточную ее эффективность у 13–37% больных. В качестве возможных причин неэффективности называлось персистирование L-форм стрептококка, аллергенность препарата (обусловленная, по всей видимости, входящей в его состав новокаиновой солью бензилпенициллина), что влекло за собой его отмену, низкие концентрации антибиотика в сыворотке крови пациентов на отдаленных сроках после внутримышечного введения общепринятых профилактических доз и др.

Наиболее эффективной лекарственной формой бензатин-бензилпенициллина является экстенциллин. Препарат вводят глубоко внутримышечно детям с массой тела <27 кг в дозе 600 000 ЕД 1 раз в 3 недели, детям с массой тела > 27 кг – 1 200 000 ЕД 1 раз в 3 недели, подросткам и взрослым – 2 400 000 ЕД 1 раз в 3 недели. Исследования, проведенные в Институте ревматологии РАМН и Государственном научном центре по антибиотикам, показали, что экстенциллин обладает явными фармакокинетическими преимуществами в сравнении с бициллином-5 по основному параметру – длительности поддержания адекватной противострептококковой концентрации бензилпенициллина в сыворотке крови пациентов. Из отечественных препаратов возможно назначение бициллина-1 в вышеуказанных дозах 1 раз в 7 дней.

В настоящее время препарат бициллин-5 (смесь 1,2 млн ЕД бензатин-бензилпенициллина и 300 тыс ЕД новокаиновой соли бензилпенициллина) рассматривается как не соответствующий фармакокинетическим требованиям, предъявляемым к превентивным препаратам, и не является приемлемым для проведения полноценной вторичной профилактики ОРЛ (рис. 2). Более того, установлено, что применение бензатин-пенициллина в дозе 1,2 млн ЕД в форме экстенциллина или бициллина-5 не обеспечивает адекватной противострептококковой концентрации пенициллина на отдаленных сроках и, следовательно, не приемлемо для проведения полноценной профилактики ревматической лихорадки [12]. На наш взгляд, оптимальным выходом из данной ситуации представляется создание новых высокотехнологичных отечественных бензатин-пенициллинов с обязательным проведением контролируемых клинических и фармакокинетических исследований.

Таким образом, в начале XXI века вопросы своевременной и качественной диагностики и ра-

циональной антибиотикотерапии БГСА-тонзиллита по-прежнему сохраняют свою актуальность. В то же время необходимо подчеркнуть, что и в грядущем столетии должны сохранить приоритетное значение общеукрепляющие мероприятия и соблюдение элементарных гигиенических принципов. В первую очередь, это касается ограничения контактов (особенно – у предрасположенных лиц) с больным БГСА-тонзиллитом, рационального питания, обеспечения достаточным количеством витаминов, в первую очередь группы С, пользования индивидуальным бельем, полотенцами, зубными щетками, проветривания комнат, классов и др. Эти общие рекомендации нашли свое подтверждение в середине XX века, когда еще до внедрения пенициллинотерапии и бициллинопрофилактики было отмечено снижение первичной заболеваемости ОРЛ в нашей стране, совпавшее с расселением коммунальных квартир, переводом школ на односменную работу, улучшением питания и повышением общей культуры жизни.

Несмотря на то, что появившиеся в последние годы новые антибактериальные средства существенно расширили возможности антимикробной терапии БГСА-тонзиллита, они не решили данную проблему полностью. В связи с этим многими исследователями возлагаются большие надежды на антистрептококковую вакцину. Недавно были 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 сти-

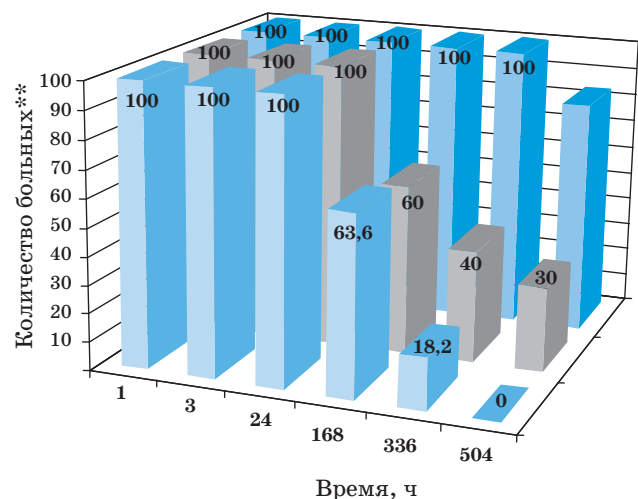


Рис. 2. Динамика противострептококковых концентраций пенициллина в сыворотке крови*.

* По данным [12]; ** указано количество больных с сывороточной концентрацией пенициллина >0,025 мкг/мл; ■ – бициллин-5 1,5 млн ЕД, ■ – экстенциллин 1,2 млн ЕД, ■ – экстенциллин 2,4 млн ЕД.

мулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих ОТ, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит [13].

Упомянутые результаты вселяют определенный оптимизм, но при этом возникает как минимум один вопрос: не приведет ли вызванная вакциной активация иммунной системы пациента к пер-

вичной или повторной атаке ОРЛ? Ответ, по всей вероятности, должен быть получен в результате дальнейших крупномасштабных проспективных исследований. 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 – «амбициозная цель, но она не находится за пределами нашей досягаемости» [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bisno AL*. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics*, 1996; 97: 944–949.
2. *Беляков В.Д.* Сюрпризы стрептококковой инфекции. *Вестн. РАМН*, 1996; 11: 24–28.
3. *Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS et al.* Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 421–427.
4. *Kavey RE, Kaplan ERL*. Resurgence of acute rheumatic fever [letter]. *Pediatrics*, 1989; 84: 585–586.
5. *Kaplan EL*. Global assessment of rheumatic fever and rheumatic heart disease at the close of the century. *Circulation*, 1993; 88: 1964–1972.
6. *Stollerman GH*. Rheumatic fever. *Lancet*, 1997; 349: 935–942.
7. *Dajani A, Taubert K, Ferrieri P et al.* Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young the American Heart Association. *Pediatrics*, 1995; 96: 758–764.
8. *Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др.* Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита. *Рос. ревматология*, 1999; 4: 20–27.
9. *Casey JR, Pichichero ME*. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of Group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1748–1755.
10. *Козлов Р.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): 154–166.
11. *Ушкалова Е.А.* Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. *Лекарственная форма Солютаб. Врач*, 2007; 3: 1–4.
12. *Белов Б.С., Черняк А.В., Сидоренко С.В. и др.* Сравнительная оценка фармакокинетики различных лекарственных форм бензатин-пенициллина. *Антибиотики и химиотерапия*. 2000; 4: 18–21.
13. *McNeil SA, Halperin SA, Langley JM et al.* Safety and immunogenicity of 26-valent group A streptococcus vaccine in healthy adult volunteers. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 1114–1122.
14. *Bisno AL*. Acute rheumatic fever: a present-day perspective. *Medicine*, 1993; 72 (4): 278–283.