

Диагностика и рациональная фармакотерапия А-стрептококкового тонзиллита как основа первичной профилактики ревматической лихорадки

Б.С. Белов

НИИ ревматологии РАМН, Москва

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

Наиболее частым бактериальным возбудителем острого тонзиллита является β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*). Реже острый тонзиллит 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.

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 трудопотери, влекущие за собой возможность развития серьёзных 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.

Вся имеющаяся на сегодня информация свидетельствует о том, что, по крайней мере, в пределах нескольких следующих десятилетий человечество не сможет быть избавлено от стрептококка этой группы. Более того, проведённый В.Д. Беляковым анализ эпидемиологического процесса показал, что в конце XX века появилась и нарастает БГСА-инфекция, являющаяся аналогом таковой прошлых времен. И в ближайшем будущем всем нам предстоит решающее сражение с высо-

ковирулентной агрессивной БГСА-инфекцией, которая в соответствии с её биологическими характеристиками способна проявить такую же мощь, как и в начале XX века [2]. Данное положение уже нашло свое подтверждение в виде эпидемических вспышек острой ревматической лихорадки (ОРЛ) и нарастания в США и странах Западной Европы числа случаев инвазивной БГСА-инфекции, нередко заканчивавшейся летально.

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 ещё более важную роль как в контроле за распространением этих инфекций, так и в профилактике осложнений.

Клиническая картина. Инкубационный период при остром БГСА-тонзиллите составляет от нескольких часов до 2–4 дней. Характерно острое начало с повышением температуры 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. Развёрнутая клиническая картина наблюдается, как правило, на 2-е сутки с момента начала заболевания, когда общие симптомы достигают максимальной выраженности. При осмотре выявляется покраснение нёбных дужек, язычка, задней стенки глотки. Миндалины гиперемированы, отёчны, часто – с гнойным налётом желтовато-белого цвета. Налёт рыхлый, пористый, легко удаляется шпателем с поверхности миндалин без кровотокащего 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 (9–12 10⁹/л), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение 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 исчезают, картина периферической крови нормализуется. При этом симптомы регионарного лимфаденита могут сохраняться до 10–12 дней.

Диагноз БГСА-тонзиллита должен быть подтверждён 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.

В настоящее время канадскими авторами [3] разработан и апробирован на большой группе пациентов клинический алгоритм, позволяющий при первом осмотре больного предположить наличие БГСА-инфекции глотки и, соответственно,

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

Таблица 1. Шкала McIsaac для диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита ([3], в модификации)

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка $\geq 38^\circ$	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов	1
Отёчность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст	
моложе 15 лет	1
15–45 лет	0
старше 45 лет	-1

Примечание. Алгоритм назначения антибактериальной терапии (АБТ) при отсутствии условий для микробиологического исследования:
 0–1 балл – АБТ не показана; 2 балла – АБТ по усмотрению врача;
 3–5 баллов – АБТ

решить вопрос о назначении эмпирической анти-микробной терапии при невозможности выполнения микробиологического исследования (табл. 1).

Данный алгоритм достаточно прост и удобен в применении во время осмотра пациента в амбулаторных условиях. Наличие у больного каждого из симптомов, указанных в таблице, соответствует 1 баллу. Суммирование полученных данных (с поправкой на возраст пациента) даёт в итоге значение, на основании которого принимается решение. Разумеется, указанный алгоритм ни в коей мере не является полноценной альтернативой микробиологическому исследованию, но в то же время, в определённой степени, он способствует ограничению применения антибиотиков у лиц с инфекциями верхних дыхательных путей иной этиологии.

Дифференциальная диагностика острого БГСА-тонзиллита, основанная только на клинических признаках, нередко представляет собой достаточно трудную задачу даже для опытных врачей. Наличие респираторных симптомов (кашель, ринит, охриплость голоса и др.), а также сопутствующие конъюнктивит, стоматит или диарея более характерны для острого тонзиллита вирусной этиологии. У больных острым БГСА-тонзиллитом не обнаруживаются высыпания на коже и слизистых, 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 ли-

нии сливающихся петехий на сгибах и в складках кожи), а также обильное шелушение ранее пораженной кожи после снижения температуры. При локализованной дифтерии ротоглотки налёт с миндалин снимается с трудом, не растирается на предметном стекле, не растворяется в воде, а медленно оседает на дно сосуда; после удаления налёта отмечается кровоточивость подлежащих тканей. Ангинозная форма инфекционного мононуклеоза, как правило, начинается с распространённого 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 экстенсивного некротического процесса на мягкое и твёрдое нёбо, дёсны, 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 т. д.) в ущерб системной антибиотикотерапии. Подобный подход представляется совершенно неправильным и даже вредным для больного из-за угрозы развития весьма серьёзных последствий.

Лечение

Несмотря на то, что БГСА, по-прежнему, сохраняет практически полную чувствительность к β -лактамам антибиотикам, в последние годы отмечаются определённые 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.

Информация о препарате	ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ Амоксициллин Растворимые таблетки 125, 250 или 500 мг
<p>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ Антибактериальное широкого спектра, антибактериальное (бактерицидное). Блокирует синтез пептидогликана оболочки чувствительных микроорганизмов. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий: <i>S. haemolyticus</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>C. tetani</i>, <i>C. welchii</i>, <i>N. gonorrhoeae</i>; <i>N. meningitidis</i>, <i>S. aureus</i>, <i>B. anthracis</i>, <i>L. monocytogenes</i>, <i>Helicobacter pylori</i>. Менее активен в отношении <i>S. faecalis</i>, <i>E. coli</i>, <i>P. mirabilis</i>, <i>S. typhi</i>, <i>S. sonnei</i>, <i>V. cholerae</i>. Спектр действия не включает микроорганизмы, продуцирующие пенициллиназу, <i>Pseudomonas</i>, <i>Klebsiella</i>, индолположительные <i>Proteus</i>, <i>Enterobacter</i>.</p> <p>ПОКАЗАНИЯ Бактериальные инфекции органов дыхания, мочеполовой системы, органов ЖКТ, кожи и мягких тканей, гонорея.</p> <p>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Внутрь, до или после приёма пищи, таблетку можно проглотить целиком, разделить на части или разжевать, запив стаканом воды или раз-</p>	<p>вести в воде с образованием сиропа (в 20 мл) или суспензии (в 100 мл). Взрослым и детям старше 10 лет (при инфекциях лёгкой и средней тяжести) – по 500–750 мг 2 раза в сутки или по 375–500 мг 3 раза в сутки. Детям от 3 до 10 лет – по 375 мг 2 раза в сутки или по 250 мг 3 раза в сутки. Детям в возрасте до 1 года – по 125 мг 2 раза в сутки или по 100 мг 3 раза в сутки. Суточная доза для детей – 30 мг/кг массы тела; кратность назначения – 2–3 раза. При хронических заболеваниях, рецидивах, тяжёлых инфекциях: взрослым – до 0,75–1 г 3 раза в сутки, детям – до 60 мг/кг в сутки. При острой гонорее – 3 г, однократно, в сочетании с 1 г пробенецида. При инфекциях лёгкой и средней тяжести течения лечение проводят в течение 5–7 дней, при инфекциях, вызванных стрептококком, – не менее 10 дней. Приём препарата продолжают в течение 48 часов после исчезновения симптомов заболевания. При лечении инфекций, локализующихся в трудных для проникновения местах, назначают 3 раза в сутки. Пациентам с С1 креатинина ниже 10 мл/мин дозу уменьшают на 15–50 %.</p> <p>Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка – см. в инструкции по применению препарата.</p>

Таблица 2. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите [4]

Антибиотики	Суточная доза		Связь с приёмом пищи	Длительность лечения, дни
	взрослые и дети старше 12 лет	дети до 12 лет		
Препараты выбора				
Бета-лактамы				
Пенициллины				
амоксциллин	1,5 г в 3 приёма или 2 г в 2 приёма	0,375 г в 3 приёма (< 25 кг); 750 мг в 3 приёма (> 25 кг)	независимо	10
феноксиметилпенициллин ¹	1,5 г в 3 приёма	0,375 г в 2 приёма (< 25 кг) 750 мг в 2 приёма (> 25 кг)	за 1 час до еды	10
бензатина пенициллин ²	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 приёма	30 мг/кг в 1 приём	независимо	10
При непереносимости бета-лактамовых антибиотиков				
Макролиды				
эритромицин ²	1,5 г в 3 приёма	40 мг/кг в 3 приёма	за 1 час до еды	10
азитромицин	0,5 г – 1-й день, затем 0,25 г в 1 приём ³ или 0,5 г в 1 приём ⁴	12 мг/кг в 1 приём ³ ???	за 1 час до еды	5 3
спирамицин	6 млн ЕД в 2 приёма	3 млн. ЕД в 2 приёма	независимо	10
klaritromicin	0,5 г в 2 приёма	15 мг/кг в 2 приёма	независимо	10
рокситромицин	0,3 г в 2 приёма	5 мг/кг в 2 приёма	за 15 мин до еды	10
джозамицин	1,5 г в 3 приёма или 2 г в 2 приёма	30-50 мг/кг в 3 приёма	между приёмами пищи	10
мидекамицин	1,2 г в 3 приёма	50 мг/кг в 2 приёма	до еды	10
При непереносимости макролидов и бета-лактамовых антибиотиков				
Линкозамины				
линкомицин	1,5 г в 3 приёма	30 мг/кг в 3 приёма	за 1–2 часа до еды	10
клиндамицин	0,6 г в 4 приёма	20 мг/кг в 3 приёма	запивать большим количеством воды	10

Примечание. 1 – Рекомендуется, 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 [8], ранее одобренная Фармкомитетом РФ схема (10 мг/кг/сут в 1 приём в течение 3 дней, курсовая доза 30 мг/кг) значительно уступает по бактериологической эффективности как 5-дневной схеме (12 мг/кг/сут в 1 приём в течение 5 дней, курсовая доза 60 мг/кг), так и препаратам сравнения.

Как видно из таблицы 2, препараты пенициллинового ряда остаются средствами выбора только при лечении острого БГСА-тонзиллита. На сегодняшний день оптимальным препаратом из группы пероральных пенициллинов представляется амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по своим 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 концентрации 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 в соблюдении схемы лечения.

В конце минувшего столетия появились публикации, свидетельствовавшие о высокой клинико-бактериологической эффективности амоксициллина, который назначали по схеме, отличавшейся от рекомендуемых. В ходе сравнительного многоцентрового исследования, включавшего 321 ребёнка с БГСА-тонзиллитом, применение амоксициллина в дозе 50 мг/кг/сут в 2 приёма в течение 6 дней позволило достичь бактериологического излечения в 84 % случаев, что практиче-

ски совпадало с результатами пенициллинотерапии по стандартной 10-дневной схеме (85 %) [5]. В аналогичном по дизайну исследовании с привлечением 342 взрослых больных с БГСА-тонзиллитом показатели эрадикации А-стрептококка из глотки при лечении амоксициллином в дозе 2000 мг/сут в 2 приёма в течение 6 дней не отличались от таковых в группе 10-дневного лечения пенициллином и составили 92 и 93 % соответственно [6]. Назначение амоксициллина в дозе 750 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней позволило достичь бактериологического излечения у 95 % детей с БГСА-тонзиллитом; при стандартной пенициллинотерапии (750 мг/сут в 3 приёма в течение 10 дней) успех сопутствовал в 89 % случаев. По мнению авторов, указанная схема лечения амоксициллином представляется весьма перспективной и может стать равноценной альтернативой в антибиотикотерапии этой болезни, но только после подтверждения её эффективности в дополнительных исследованиях с большим объёмом клинического материала [7].

Применение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций 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 бензатина пенициллина целесообразно при: 1) сомнительной комплаентности (исполнительности) пациента в отношении перорального приёма антибиотиков; 2) наличии ОРЛ в анамнезе у больного или ближайших родственников; 3) неблагоприятных социально-бытовых условиях (феномен «скученности»); 4) вспышках БГСА-инфекции в детских дошкольных учреждениях, школах, интернатах,

училищах, воинских частях и т. п.; 5) невозможности перорального приёма 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 пероральных цефалоспоринов I поколения цефадроксил, высокая эффективность которого в терапии А-стрептококковых тонзиллитов, а также хорошая переносимость подтверждены в многочисленных клинических исследованиях.

При непереносимости β-лактамов назначение макролидов (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, джозамицин, мидекамицин). Наряду с высокой противострептококковой активностью, преимуществами этих препаратов являются: 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, особенно в терапевтической практике, 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) [9].

Антибиотики-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 (амоксициллин/клавуланат) или пероральными цефалоспориновыми II поколения (цефуроксим аксетил), а при непереносимости β-лактамовых антибиотиков – линкозамидами (табл. 3) Указанные антибиотики также рассматриваются как препараты второго ряда для случаев безуспешной пенициллинотерапии острого БГСА-тонзиллита (что чаще встречается



Флемоксин Солютаб®

амокксициллин 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг

Для маленьких и взрослых
принять таблетку просто



РУ № ЛС-001852 от 11.08.2006

ЗАО «Астеллас Фарма»
Россия, 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел.: (495) 737-07-55; факс: (495) 737-07-53.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

Имеются противопоказания.
Внимательно ознакомьтесь с инструкцией.

Таблица 3. Антибактериальная терапия рецидивирующего БГСА-тонзиллита [4]

Антибиотик	Суточная доза		Связь с приёмом пищи	Длительность лечения, дни
	Взрослые и дети старше 12 лет	Дети моложе 12 лет		
Амоксициллин/клавуланат	1,875 г в 3 приёма	40 мг/кг в 3 приёма	Независимо	10
Цефуроским аксетил	0,5 г в 2 приёма	20 мг/кг в 2 приёма	Сразу после еды	10
Клиндамицин	0,6 г в 4 приёма	20 мг/кг в 3 приёма	Запивать стаканом воды	10
Линкомицин	1,5 г в 3 приёма	30 мг/кг в 3 приёма	За 1–2 часа до еды	10

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, что должно способствовать улучшению переносимости лечения. Показано, что при назначении Флемоклава Солютаб существенно снижается частота диареи, которая при применении обычных форм амоксициллина/клавуланата достигает 24 % [10]. 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) также 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 целью предупреждения повторных атак заболевания. С этой целью назначают пенициллин пролонгированного действия – бензатина 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 её эффективность у 13–37 % больных. В качестве возможных причин неэффективности называлось персистирование L-форм стрептококка, аллергия на препарат (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 отдалённых сроках после внутримышечного введения общепринятых профилактических доз и др.

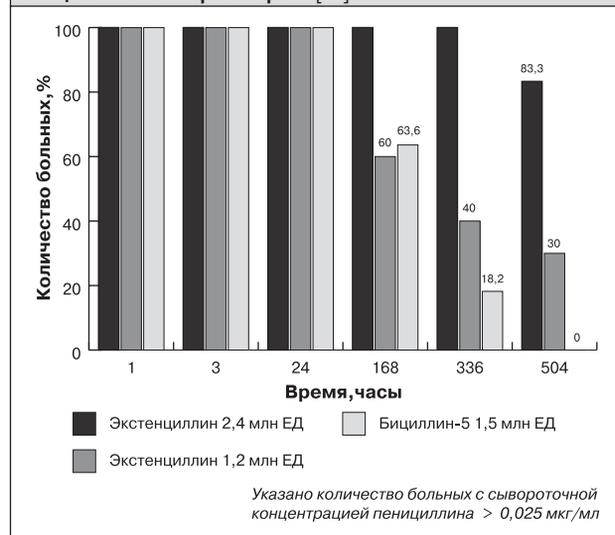
Наиболее эффективной лекарственной формой бензатина бензилпенициллина является экстенциллин. Препарат вводят глубоко внутримышечно детям с массой тела до 27 кг в дозе 600 тыс ЕД 1 раз в 3 недели, детям с массой тела > 27 кг – 1200 тыс ЕД 1 раз в 3 недели, подросткам и взрослым – 2400 тыс ЕД 1 раз в 3 недели. Исследования, проведённые в Институте ревматологии РАМН и Государственном научном центре по антибиотикам, показали, что экстенциллин обладает явными фармакокинетическими преимуществами в сравнении с бициллином-5 по основному парамет-

ру – 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 бензатина 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 (рисунок). Более того, установлено, что применение бензатина пенициллина в дозе 1,2 млн ЕД в форме экстенциллина или бициллина-5 не обеспечивает адекватной противострептококковой концентрации пенициллина на отдалённых сроках и, следовательно, не приемлемо для проведения полноценной профилактики ОРЛ [11]. На наш взгляд, оптимальным выходом из данной ситуации представляется создание новых высокотехнологических отечественных бензатина пенициллинов с обязательным проведением контролируемых клинических и фармакокинетических исследований.

Таким образом, в начале XXI века вопросы своевременной и качественной диагностики и рациональной 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 бельём, полотенцами, зубными щётками, проветривания комнат, классов и т. д. Эти общие рекомендации нашли свое подтверждение в середине XX века, когда ещё до внедрения пенициллинотерапии и бициллинопрофилактики

Рисунок. Динамика противострептококковых концентраций пенициллина в сыворотке крови [11]



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 перекрёстную 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 каких-либо 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 [12].

Упомянутые результаты вселяют определённый оптимизм, но при этом 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 –

«амбициозная цель, но она не находится за пределами нашей досягаемости» [13].

Литература

1. *Bisno A.L.* Acute pharyngitis: etiology and diagnosis // *Pediatrics*. 1996; 11: 24–28.
2. *Беляков В.Д.* Сюрпризы стрептококковой инфекции // *Вестн. РАМН*. 1996; 11: 24–28.
3. *McIsaac W.J., Goel V., To T., Low D.E.* The validity of a sore throat score in family practice // *CMAJ*. 2000; 163: 7: 811–815.
4. *Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др.* Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита // *Российская ревматология*. 1999; 4: 20–27.
5. *Cohen R., Levy C., Doit C., et al.* Six-day amoxicillin vs ten day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis // *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15: 678–682.
6. *Peyramond D., Prier H., Geslin P., Cohen R.* Six-day amoxicillin versus 10-day penicillin V for Group A beta-hemolytic streptococcal acute tonsillitis in adults: a French multicentre, open-label, randomized study // *Scand J Infect Dis*. 1996; 28: 497–501.
7. *Feder H.M., Gerber M.A., Randolph M.E., et al.* Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin // *Pediatrics*. 1999; 103: 1: 47–51.
8. *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: 1748–1755.
9. *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.
10. *Ушкалова Е.А.* Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма Солютаб // *Врач*. 2007; 3: 1–4.
11. *Белов Б.С., Черняк А.В., Сидоренко С.В. и др.* Сравнительная оценка фармакокинетики различных лекарственных форм бензатин пенициллина // *Антибиотики и химиотер* 2000; 4: 18–21.
12. *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: 1114–1122.
13. *Bisno A.L.* Acute rheumatic fever: a present-day perspective // *Medicine*. 1993; 72: 4: 278–283.