

Вестник практического врача

№3, Том 1 (март 2013 г.)

Свидетельство о регистрации
ПИ №77-11816 от 14 февраля
2002 г

Соучредители

Межрегиональная
общественная организация
«Альянс клинических
химиотерапевтов
и микробиологов»
Общество с ограниченной
ответственностью
«Центр по биотехнологии,
медицине и фармации»

Адрес редакции:

117105, г. Москва,
ул. Нагатинская За.
Тел./факс (495) 111-51-55,
234-98-92

Главный редактор
Рафальский В. В.
Ответственный секретарь —
Довгань Е. В.

Редакционная коллегия:

Авдеев С. Н.
Волков И. К.
Дворецкий Л. И.
Зайцев А. В.
Кира Е. Ф.
Рязанцев С. В.
Самсонов А. А.
Сидоренко С. В.
Соколовский Е. В.
Шевяков М. А.
Яковлев С. В.

Содержание

Актуальное интервью

2

Интервью с доктором медицинских наук,
заслуженным деятелем науки Российской
Федерации Таточенко Владимиром Кирилловичем

Обзор литературы

6

Современные подходы к терапии
А-стрептококковых инфекций глотки
Белов Б. С.

В помощь практическому врачу

12

Клиническое руководство IDSA по диагностике
и лечению фарингита, вызванного стрептококками
группы А: обновление 2012 года
*Stanford T. Shulman, Alan L. Bisno, Herbert W. Clegg,
Michael A. Gerber, Edward L. Kaplan, Grace Lee,
Judith M. Martin и Chris Van Beneden*

Оригинальные исследования

29

Современные подходы к лечению воспалительных
заболеваний органов малого таза женщин легкой
и средней степени тяжести в амбулаторной
гинекологической практике
Кира Е. Ф., Маркарян А. М.

Искусство в медицине

33

Загадка Леонардо да Винчи
Дворецкий Л. И.

Интервью с доктором медицинских наук, заслуженным деятелем науки Российской Федерации Таточенко Владимиром Кирилловичем

Добрый день, уважаемые коллеги! Мы находимся в Научном центре здоровья детей в кабинете профессора, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки Российской Федерации Таточенко Владимира Кирилловича.

Владимир Кириллович, Вы являетесь экспертом ВОЗ. Скажите, в чём заключаются основные положения программы ВОЗ «Проект улучшения качества педиатрической помощи в ряде развивающихся стран»?

Проф. Таточенко: Дело в том, что это особая программа ВОЗ, в которой я принимаю участие в качестве консультанта. Российское правительство передало Всемирной Организации Здравоохранения большую сумму денег для развития детского здравоохранения в четырех странах: Киргизия, Таджикистан, две африканских страны — Эфиопия и Ангола. А ВОЗ наметила программу (мы вместе её наметили) по повышению качества обслуживания детей в больницах. Наши сотрудники, в частности из этого отделения, принимают в ней самое активное участие. В чем заключается программа: мы хотим посмотреть, в чём дефицит, почему в этих странах такая высокая детская смертность, как лечат детей. Наши сотрудники уже были в трёх странах — в Киргизии, Таджикистане и Эфиопии. В Анголу ещё только поедem.

Сложности разные — в Киргизии и Таджикистане очень много детских коек, но они недостаточно хорошо обеспечены материальными средствами. В Таджикистане вообще больным приходится оплачивать буквально всё, вплоть до лекарств. И самое главное, что протоколы, по которым лечатся больные, не соответствуют тем возможностям, которые у нас есть в настоящее время. Ещё одна сложность в Киргизии и Таджикистане, она относится и к России, — это избыточная госпитализация детей, которым, в общем-то, ничего не угрожает. Например, температура, кашель, насморк при вирусной инфекции часто проходят сами. Ещё одна проблема — это неиспользование тех возможностей лечения, которые сейчас есть: или не лечат, как следует, или перелечивают. Это относится и к России. Огромное число детей с вирусной инфекцией получает антибиотики, которые совершенно не нужны, вредны, поскольку повышается бактериальная устойчивость к ним.

Программа идёт, в ней участвуют как наши сотрудники, так и эксперты из других стран. Мы вместе с ними работаем и надеемся, что через 2–3 года

эта программа принесёт успех. Такой опыт уже был в ряде стран. Например, последняя программа в Малави: только изменение протоколов лечения в больнице снизило детскую смертность на 40%.

Но если в среднеазиатских республиках много коек и есть недостаток лекарств, материальной базы и чисто квалификационные недостатки, то, например, в Эфиопии просто мало больниц. Там 82 миллиона населения, а больниц — раз, два и обчёлся. Поэтому там речь идёт о совершенствовании не столько технологическом, сколько количественном. Мы будем думать, как это сделать, конечно, нужны деньги.

Я когда-то принимал участие в составлении современных протоколов — это небольшая книжница, которая содержит много рекомендаций и учит врачей тому, чему в медицинских институтах учат редко. В медицинских институтах, особенно наших, дают очень много теории и мало практического обучения. Так сказать, образование образованием, а обучения нет. А вот эти книжки (протоколы) обучают, как конкретно лечить больного, что ему давать, через сколько минут и так далее.

В продолжение первого вопроса, хотела бы узнать, что такое рациональное использование антибиотиков у детей?

Проф. Таточенко: Очень большая часть программы — это рационализация использования антибиотиков. Грубо говоря, рациональное использование антибиотиков сводится к тому, что их надо использовать там, где их надо использовать, и не использовать там, где их не надо использовать.

Дело не только в том, что зря тратятся антибиотики, или они какое-то вредное влияние оказывают на больного. Дело в том, что возникает устойчивость флоры. Россия в этом отношении находится в «счастливым секторе»: у нас медленно растёт устойчивость. Но всё же растёт. И мы сталкиваемся с фактами клинической устойчивости флоры к антибиотикам. Рационализация заключается в том, чтобы не применять антибиотики там, где не надо. Это самое главное. Ведь, не стесняясь, печатают в литературе, например, о том, что 80% детей с бронхитом получают антибиотики. Из них — 30% получают 2 антибиотика. В нашем отделении из детей с бронхитом антибиотики получают лишь 1,5%. Если мы знаем, что у ребёнка нет бак-

териальной инфекции, то мы не даём антибиотики. Это и есть рациональное применение антибиотиков.

Что это даёт? Во-первых, мы не «выращиваем» устойчивую флору. Мы обратили внимание, что если врач даёт всем подряд антибиотики, то там где это нужно, он не делает правильный выбор антибиотика. Поэтому обучение врачей рациональному использованию антибиотиков способствует повышению качества лечения тех больных, которым антибиотики нужны.

Применять антибиотики профилактически — это грубейшая ошибка. В организме человека столько микробов, что всегда найдется какой-нибудь из них, который, если уж «суждено» вызвать бактериальное заболевание, вызовет его. Только он будет устойчив к антибиотикам. Поэтому, если насморк осложняется, например, отитом, мы ждём, когда будет отит и лечим отит. А если давать антибиотик заранее, то отит всё равно будет, но уже вызванный устойчивым к антибиотикам микробом. Поэтому профилактически антибиотики почти никогда в этих случаях не применяются.

Иногда говорят: «Я дал антибиотики, и если упала температура, значит инфекция бактериальная». Но антибиотики не применяют для диагностики. Когда дают ребёнку с насморком антибиотики и падает температура, она падает просто потому, что она вообще всего 1–2 дня держится при респираторных заболеваниях, а создаётся впечатление, что антибиотики помогают.

Во многих странах проводится государственная кампания по снижению напрасного использования антибиотиков. В США, например, этим занимается даже не Министерство здравоохранения, а Госдепартамент. Они следят за этим и каждые 5 лет отчитываются, что там снижается нерациональное использование антибиотиков. Во Франции есть такая же программа. Там не только снизилось на 40% напрасное применение антибиотиков, но и на 35% снизилась частота выделения устойчивых пневмококков. То есть массовое снижение нерационального использования антибиотиков приводит к улучшению флоры. Если пневмококк вовремя лечить, и он чувствителен к антибиотикам, то всё в порядке. А у нас сейчас пневмококк приобрёл очень сильную устойчивость к ряду макролидов, до 30%. Ещё 10 лет назад Сумамед прекрасно помогал при пневмониях. А сейчас иногда помогает, а иногда нет, и мы чувствуем развитие устойчивости на своих больных.

Каков выбор стартового антибиотика при лечении внебольничной пневмонии?

Проф. Таточенко: В мире стартовым антибиотиком для лечения внебольничной пневмонии является амоксициллин. Это удивительный препарат. Он появился у нас позже, чем в Европе. 10 лет назад мы тщательно объясняли докторам, что он такой же, как ампициллин, только лучше. Он лучше всасывается. Сейчас мы ушли от приёма ампициллина внутрь и амоксициллин стал антибиотиком номер один. Доктора уже несколько лет применяют его как новый

препарат, но возникают мысли, что надо уже искать что-то новое. Но на самом деле амоксициллин был, есть и будет ещё в течение длительного времени антибиотиком номер 1. Потому что пневмококк до сих пор практически в 100% случаев чувствителен к амоксициллину. Есть эксклюзивно устойчивые штаммы, но они очень редко встречаются. Амоксициллин в тех дозах, в которых мы его сейчас применяем, стопроцентно действует на пневмококк.

Что касается гемофильной палочки — это второй по частоте возбудитель респираторных заболеваний — её устойчивость постепенно повышается. У нас длительное время было всего 3–5% устойчивых штаммов. Но 95% чувствительности — это всё ещё очень хороший показатель.

Поэтому, когда у ребёнка есть пневмония, вызванная пневмококком или гемофильной палочкой, или есть отит, который обычно вызывает пневмококк, гемофильная палочка или иногда стрептококк (он тоже в 100% чувствителен к амоксициллину), выдумывать ничего не нужно — нужно начинать лечение с амоксициллина. Правда у детей, которые посещают детские учреждения и у детей, которые недавно лечились антибиотиками, процент устойчивой флоры больше. Но для этого есть амоксициллин/клавуланат.

Мы рассчитываем не на общую устойчивость флоры, а на высокий уровень устойчивости гемофильной палочки. Именно для неё и добавляется большое количество клавуланата, которое преодолевает эту устойчивость. Для пневмококка этот клавуланат не имеет значения, так как пневмококк не выделяет бета-лактамазы. Тогда можно повысить дозу амоксициллина. Например, ВОЗ рекомендует 80 мг/кг веса. В России для детей, не посещающих детские учреждения и не леченных антибиотиками ранее, 50–60 мг/кг веса вполне достаточно. Если мы говорим об устойчивой флоре, особенно если это отит (туда препарат проникает хуже, чем в лёгкие), то можно дать 80–90–100 мг/кг веса.

Часто задают вопрос об атипичных возбудителях — хламидиях и микоплазмах. Здесь очень высокий процент носительства. Сейчас модно делать анализы на эти возбудители — это анализы абсолютно ненужные. Например, недавно встретились данные в научной работе из Голландии: у детей с респираторными инфекциями микоплазма выделяется в 14% случаев, а у здоровых — в 20%. Никакого диагностического значения. Или определяют иммуноглобулин М в крови, но он появляется в конце второй недели. Если взять кровь у пациента с подозрением на микоплазменную пневмонию в начале болезни, и она отрицательна на иммуноглобулины М и G, то это может быть микоплазменная пневмония. У некоторых спустя 2–3 недели появляются антитела. По парным сывороткам что-то определить можно, а так — нельзя.

Когда есть атипичная пневмония, вызванная микоплазмой, выслушивается много хрипов и это всегда заметно. Очень хорошо по этому поводу говорят французы, что основным симптомом микоплазменной или хламидийной пневмонии является то, что не помогает амоксициллин. Поэтому начинают с амок-

сициллина, а если он не помогает, то дают макролидные препараты.

У нас сейчас лежит ребёнок, чьи симптомы не очень похожи на микоплазменную пневмонию. Его до нас 2 дня лечили цефтриаксоном — температура не упала. Этого достаточно, чтобы сказать, что это пневмония микоплазменная. Мы ему дали джозамицин (Вильпрафен Солютаб), и к вечеру температура упала.

Рекомендации просты: если лечение амоксициллином не помогло, даём макролид. Мы любим джозамицин (Вильпрафен Солютаб), поскольку это шестнадцатичленный макролид, и к нему устойчивость пневмококка меньше, чем к азитромицину, эритромицину, кларитромицину. Часто встречается смешанная инфекция, поэтому если в ней замешан пневмококк, то джозамицин даёт больше шансов на подавление и микоплазмы, и пневмококка.

Если имеется тяжёлая пневмония, можно давать амоксициллин/клавуланат в вену, или какой-то цефалоспориин. Если тяжёлая пневмония у маленького ребёнка, всегда следует думать о гемофильной палочке типа В (*Haemophilus influenza B*). Весь мир уже прививается от этой инфекции, а мы пока ещё только начинаем. Мы обычно даём в вену амоксициллин/клавуланат, и получаем хороший эффект. Бывает, конечно, что до вечера температура не падает, но редко. Если бы все наши педиатры лечили по этой схеме, очень мало больных попадало бы в больницу. Мы смотрели, чем лечат и обнаружили, что у каждого врача есть своя привычка. Один лечит всех амоксициллином, половине не помогает (при атипичных пневмониях) — они их направляют в больницу. Другой лечит макролидами, половине тоже не помогает, и их направляют в больницу.

Иногда врачи выучивают какой-то новый препарат, и они начинают его применять. Есть такой препарат Супракс — очень хороший препарат. Мы его широко применяем для лечения инфекции мочевых путей. Он действует в основном на грамотрицательную флору, хорошо действует на кишечную палочку, встречается очень малый процент устойчивых штаммов. У нас по клинике мочевиная инфекция составляет 12 % среди поступивших детей до 3-х лет, а пневмонии — 3%. Так что мы чаще используем препараты для лечения мочевой инфекции, чем инфекций дыхательных путей. Поэтому мы рекомендуем Супракс для лечения мочевой инфекции и бактериальных кишечных инфекций.

Большинство кишечных инфекций являются вирусными. Например, при водянистой диарее обычно никаких антибиотиков применять не надо — нужно выпаивать ребёнка, чтобы не было обезвоживания. Но иногда поступают дети с дизентерией и сальмонеллёзом и таким детям антибиотики очень хорошо помогают. Если дети тяжёлые, то мы начинаем с парентерального введения цефалоспориина, а затем отменяем цефтриаксон или клафоран и переходим на оральный цефиксим. А вообще Супракс придуман для лечения гонореи. До самого последнего времени против Супракса не было ни одной устойчивой формы гонококка. Одна таблетка Супракса (400 мг) излечивает гонорею, так что препарат удивительный. Этот препарат также хорошо помогает при гемофильной инфекции.

Каковы пути преодоления низкой исполнительности у маленьких пациентов и их родителей при терапии антибиотиками?

Проф. Таточенко: Есть разные подходы. Например, можно напугать родителей и они будут первые два дня всё исполнять. Или, например, применять у детей препараты, которые они любят, со всякими отдушками, сладенькие. В этом отношении хороши растворимые таблетки Солютаб, которые дети охотно пьют.

Но основное правило — это сокращать количество приёмов в день. Поэтому мы давно перешли на двукратное применение любого антибиотика. Если применить достаточную дозу, то антибиотик долго находится в организме. Надо сказать, фирмы до сих пор не изменили свои инструкции: там фигурируют очень маленькие дозы — 15 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг того же амоксициллина и амоксициллин/клавуланата. От этого давно уже отошли во всём мире и, несмотря на эти инструкции, применяют 45–50 мг/кг (минимальная доза) и 80–100 мг/кг (большая доза). Такие дозировки можно применять 2 раза в день, и родители на это соглашаются.

В тех случаях, когда очень маленький ребёнок (в возрасте 1–2 месяца), например, с инфекцией мочевых путей, мы можем лечить его тем же амоксициллином/клавуланатом. Ставим канюлю в периферическую вену и можем 2–3 дня лечить его парентерально, а потом переходить уже на оральные препараты, когда всё уже не так критично.

Вот такими методами удаётся преодолеть упрямство родителей. Но самое главное, конечно, объяснить родителям, почему это нужно. К сожалению, многие доктора высокомерно назначают лекарства, ничего не объясняя, со словами «Вам этого не понять». Мы объясняем родителям, что мы делаем и зачем мы делаем, что мы собираемся делать, сколько дней собираемся лечить, и зачем это надо.

Особенно долго мы не затягиваем лечение. Но если это тяжёлый сепсис, или стафилококковая инфекция, то требуется длительное лечение. А так лечение проводим короткими курсами, иногда пневмонию лечим 4–5 дней, если там всё идёт «гладко». Мы ещё ни разу не видели, чтобы всё шло «гладко» а потом стало плохо. Поэтому мы сокращаем длительность лечения, в этом отношении педиатры идут впереди терапевтов, но терапевты сейчас тоже пытаются сокращать продолжительность лечения. Действительно, антибиотик убивает пневмококк очень быстро.

Какие антибиотики являются оральными антибиотиками первого выбора?

Проф. Таточенко: Амоксициллин. В мире 40% производства антибиотиков — это амоксициллин, а 60% — все остальные антибиотики.

Пенициллин орально не всасывается, есть феноксиметилпенициллин, но мы от него отошли. Сперва его рекомендовали только для лечения ангины, сейчас не рекомендуют даже для этого. В общем, это препарат исчезнувший.

Наряду с амоксициллином есть амоксициллин/

клавуланат, есть растворимые формы — диспергируемые таблетки Солютаб. Из амоксициллина мы применяем Флемоксин Солютаб, это более удобная форма и дети его хорошо принимают. Есть аналогичный — Флемоклав Солютаб — это амоксициллин/клавуланат. Применяем и другие формы.

Макролиды мы применяем широко, в том числе при микоплазме. Эритромицин, четырнадцатичленный макролид, мы не применяем. Мы склоняемся к применению шестнадцатичленных макролидов, таких, как джозамицин. Мы от него не видели никаких неприятностей, только один раз за 25 лет видели сыпь, как реакцию на него. Есть масса работ о его эффективности. Лет 10 назад была защищена диссертация: 150 детей с пневмонией лечили джозамицином, и в 150 случаях получили эффект. Конечно, это неконтролируемое испытание, но достаточно убедительное. Так что мы его применяем достаточно широко. Он имеет ещё одно преимущество: у самых маленьких детей он не вызывает прокинетического эффекта, когда кишечник начинает сокращаться интенсивно, а вот на эритромицин и азитромицин описаны случаи развития пилоростеноза у маленьких детей. Это чаще встречается у самых маленьких и новорожденных детей. Если мы хотим применить макролид у ребенка с массой тела 10 кг и более, то мы применяем джозамицин.

Из цефалоспоринов мы практически не применяем препараты первого поколения (цефалексин), потому что он как-то не нужен. Он действует на стафилококк, но стафилококковой инфекции у нас очень мало.

Цефиксим мы применяем как препарат первого ряда при мочевой или кишечной инфекции, но не при респираторных инфекциях. Причём я должен сказать, что этих препаратов достаточно для лечения 90–95% больных с бактериальными инфекциями и это в основном оральные препараты.

Конечно, считается, что парентеральное введение более надёжно. Но как свидетельствует наука и измерение концентраций препарата в крови, при оральном приёме амоксициллина его концентрация в крови высока, и этого вполне достаточно для нужного эффекта. Поэтому склонность к парентеральному введению это просто наша старая привычка.

Конечно, сепсис и тяжёлые инфекции нужно лечить внутривенно. Также внутривенное введение предпочтительнее у маленьких детей, если неудобно давать препарат внутрь.

Есть много внутрибольничных инфекций, которые вызываются устойчивой флорой. Здесь нужны новые антибиотики. Их, к сожалению, немного. Микробы гораздо быстрее привыкают к антибиотикам, чем мы разрабатываем новые, но это уже отдельная тема.

Могу только сказать, что когда больница правильно применяет антибиотики, в ней не возникает устойчивой флоры. Если есть устойчивая флора, значит плохо работает больница. И таких примеров пруд пруди. Например, если у нас поступает пациент с особо опасной инфекцией, мы кладем его в отдельный бокс, а если поступает пациент, у которого имеется *Pseudomonas* с метало-бета-лактамазами, мы об этом не знаем,

кладём человека в больницу, и этот клон начинает заражать других больных. Для борьбы с этим нужно перейти на такую чёткую систему работы больницы, при которой все больные с возможным наличием устойчивой флоры (часто леченные и так далее) изолировались бы, проводилось бы исследование флоры. Вот что говорит Смоленский институт антибиотиков (НИИ антимикробной химиотерапии), который проводит исследования по мониторингу резистентности: в последние 3 года: один клон псевдомонад (синегнойной палочки) с метало-бета-лактамазами распространился по всей стране. А это значит, что кто-то умирает от этой инфекции, потому что лечить её нечем. Сейчас в Дели появилась кишечная палочка с какой-то ужасной лактамазой, которую ничего не берёт, и эту лактамазу она передаёт другим микробам. Данную лактамазу уже обнаружили в Швеции. Но это уже из другой оперы. А нам пока антибиотиков хватает. Нам не всегда хватает докторов, которые могут лечить антибиотиками.

Спасибо Вам, Владимир Кириллович, за ответы на вопросы. Надеемся, что практикующие врачи почерпнут для себя много полезного из Вашего интервью.

Современные подходы к терапии А-стрептококковых инфекций глотки

Б. С. Белов

ФГБУ «НИИ ревматологии» РАМН, Москва

Инфекции верхних дыхательных путей принадлежат к числу заболеваний, широко распространенных в амбулаторной практике. При этом наиболее значимым бактериальным возбудителем является бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Хорошо известно, что при БГСА-инфекциях глотки возможно развитие ранних гнойных (абсцессы, флегмоны) и поздних иммуноопосредованных (острая ревматическая лихорадка — ОРЛ, постстрептококковый гломерулонефрит) осложнений, которые могут быть успешно предупреждены своевременным назначением адекватной антибактериальной терапии.

Учитывая чрезвычайную актуальность данной проблемы, вполне объяснимо пристальное внимание к ней со стороны национальных и международных научных медицинских ассоциаций. Так в течение трех предыдущих лет увидели свет обновленные варианты рекомендаций, подготовленных группами экспертов Американской Кардиологической Ассоциации (American Heart Association — АНА) и Американской Академии Педиатрии (American Academy of Pediatrics — ААР) [1], а также Американского Общества Инфекционных Болезней (Infection Disease Society of America — IDSA) [2].

Цель настоящей статьи — проанализировать основные положения указанных рекомендаций с точки зрения их применимости в условиях российского здравоохранения.

Терминология

Обращает на себя внимание сохраняющееся явное противоречие в отечественной и зарубежной нозологической терминологии.

Острый тонзиллит (ангина) — это воспаление одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца, чаще небных миндалин, и имеющее, большей частью, стрептококковую, реже — вирусную этиологию. Под острым фарингитом понимают воспаление слизистой оболочки глотки преимущественно вирусного генеза. В соответствии с международной классификацией болезней X пересмотра выделяют стрептококковый фарингит (J02.0) и стрептококковый тонзиллит (J03.0). Однако в зарубежной литературе широко используются взаимозаменяемые термины «тонзиллофарингит» и «фарингит». На наш

взгляд, подобное смешивание понятий, которое в последние годы стало встречаться, к сожалению, и в отечественной медицинской литературе, представляется не совсем корректным, учитывая различия в этиопатогенезе и патоморфологии, а также в практических подходах к терапии. В определенной степени можно согласиться с термином «тонзиллофарингит» с учетом возможного сочетания симптоматики тонзиллита и фарингита, особенно в педиатрической практике. В то же время вести речь о поражении миндалин (нередко — гнойном), протекающем в рамках состояния, которое диагностируется как «фарингит» (?), представляется абсурдным с точки зрения русскоязычной терминологии. Более того, широкое применение термина «фарингит» (который, как указывалось выше, ассоциируется преимущественно с вирусной инфекцией) может повлечь за собой необоснованный отказ от применения антибиотиков в тех клинических ситуациях, где эти препараты необходимы. Следовательно, существует вероятность «вместе с водой выплеснуть и младенца». Поэтому в отечественных практических рекомендациях указанные два термина разделены между собой [3].

Клиника и диагностика

В рассматриваемых руководствах выделяют эпидемиологические и клинические признаки, в большей степени присущие БГСА-инфекции глотки или вирусному фарингиту (Табл. 1). Однако наибольшее значение в разграничении БГСА-тонзиллита с другими нозологиями имеют лихорадка $\geq 38^\circ$, отсутствие кашля, отечность миндалин и наличие в них экссудата, увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов. Эти симптомы составляют основу предложенного R. Centor и модифицированного W. McIsaak клинического алгоритма, который был апробирован на большой группе пациентов (Табл. 2). Данный алгоритм позволяет при первом осмотре больного предположить наличие БГСА-инфекции глотки и, соответственно, решить вопрос о назначении эмпирической антимикробной терапии при невозможности дальнейшей этиологической верификации диагноза.

Диагноз БГСА-тонзиллита/фарингита должен быть подтвержден микробиологическим исследованием мазка с поверхности миндалин и/или задней

стенки глотки. Однако у культурального метода имеется ряд недостатков:

- а) он не позволяет дифференцировать активную инфекцию от БГСА-носительства,
- б) для выполнения данного исследования требуется 2–3 суток,
- в) необходимо наличие сертифицированной микробиологической лаборатории и решение ряда организационных вопросов (доставка образцов, наличие персонала, обеспечение транспортом и др.).

Последнее обстоятельство, с учетом высокой стоимости, делает выполнение культурального исследования (в требуемых объемах) малореальным в абсолютном большинстве амбулаторных учреждений России.

Определенным решением данной проблемы может быть активное и, по возможности, быстрое внедрение в практику российского здравоохранения современных тестовых систем, основанных на иммунохроматографическом методе, позволяющих получать результат в течение 5–7 мин., обладающих высокой специфичностью и чувствительностью. В 2010 г. в России зарегистрирован подобный экспресс-тест (Стрептатест), с которым проведены маркетинговые исследования в ряде ведущих клиник РФ. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости внедрения этого теста в широкую клиническую практику, что должно быть подкреплено соответствующими нормативными документами.

Хотелось бы подчеркнуть, что при отсутствии условий для выполнения микробиологического исследования или экспресс-диагностики «лучше применить клиническую шкалу McIsaac, чем действовать бессистемно»[5].

Антимикробная терапия

При выборе антибиотика для лечения БГСА-инфекции глотки необходимо учитывать следующее: эффективность, безопасность, антимикробный спектр (узкий или широкий), режим дозирования, комплаентность (соблюдение предписанной схемы терапии) и стоимость.

Исходя из вышеизложенного, авторы рекомендаций указывают пенициллин V (феноксиметилпенициллин) или амоксициллин в качестве средств выбора у больных с хорошей переносимостью данных лекарственных препаратов. Однако 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 (95, 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17, 22 и 80%, соответственно).

В рассматриваемых рекомендациях предложена новая схема применения амоксицилина, заключающаяся в однократном приеме суточной дозы, составляющей 50 мг/кг, максимум 1 г, в течение 10 дней. Основанием для внедрения указанной схемы послужили результаты 4 сравнительных исследований, в ходе которых было показано, что клиническая и бактериологическая активность амоксицилина, назначавшегося 1 раз в сутки больным с БГСА-инфекцией глотки, была сопоставима с таковой в группах сравнения [6–9]. В то же время, как видно из Табл. 3, эти ра-

Таблица 1. Эпидемиологические и клинические признаки БГСА-инфекции глотки и вирусного фарингита

БГСА-тонзиллит/фарингит	Вирусный фарингит
• острая боль в горле • возраст 5–15 лет • лихорадка • головная боль • тошнота, рвота, боль в животе (чаще у детей) • гиперемия и отек миндалин и задней стенки глотки • наличие экссудата в криптах миндалин • петехии на мягком небе • увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	• конъюнктивит • ринит • кашель • диарея • охриплость голоса • очаговый язвенный стоматит • вирусная экзантема

Таблица 2. Шкала McIsaac для диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита [4, в модификации]

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

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

боты различались как по суточным дозам амоксициллина в исследуемых группах, так и по схемам лечения в контроле. Более того, подобные схемы восприняты отнюдь не однозначно, в частности, европейскими авторами, и в настоящее время не одобрены контролирующими органами (FDA, EMA) для первичной профилактики ОРЛ [10, 11].

Назначение 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).

Применение феноксиметилпенициллина представляется оправданным только у младшего контингента больных, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую комплаентность, контролируемую со стороны родителей, чего нельзя сказать о подростках.

Назначение однократной инъекции бензатин – пенициллина целесообразно в следующих ситуациях:

- низкая исполнительность больных;
- ОРЛ и/или хроническая ревматическая болезнь сердца в анамнезе у ближайших родственников;
- неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности);
- вспышки БГСА-инфекции в организованных коллективах;
- невозможность перорального приема.

Наряду с пенициллинами заслуживает несомненного внимания представитель оральных цефалоспоринов I поколения цефадроксил, высокая эффективность которого в терапии А-стрептококковых тонзиллитов, а также хорошая переносимость под-

тверждены в многочисленных клинических исследованиях. Следует помнить, что среди пациентов с непереносимостью пенициллина перекрестные аллергические реакции на цефалоспорины встречаются в 10–15% случаев.

При непереносимости β-лактамов назначение макролидов, противострептококковая активность которых сопоставима с таковой для пенициллина. Эти препараты также обладают способностью создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции и хорошей переносимостью. Применение эритромицина – первого представителя антибиотиков данного класса в настоящее время существенно снизилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он наиболее часто, по сравнению с другими макролидами, вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

В современной действительности приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину распространена достаточно широко и в отдельных европейских регионах она превышает 40%. В России резистентность БГСА к макролидам колеблется от 4,8% (Центральный регион) до 14% (Урал) [12].

Необходимо подчеркнуть, что в условиях повсеместно нарастающей резистентности БГСА к макролидам эти антибиотики следует рассматривать лишь как альтернативные средства для лечения А-стрептококкового тонзиллита и назначать их только больным с аллергией на β-лактамы. Несоблюдение данного требования, т. е. широкое применение макролидов в качестве стартовой эмпирической терапии БГСА-инфекции глотки может повлечь за собой весьма серьезные последствия вплоть до развития ОРЛ [13].

Таблица 3. Исследования эффективности амоксициллина, назначаемого 1 раз в день, при БГСА-тонзиллите

Библиогр. источник	Число больных/ возраст (в годах)	Препараты, дозы	Результаты
[6]	353/5–12	1 группа – амоксициллин 1500 мг 1 раз/сут – 10 дней (при МТ < 30 кг – 750 мг 1 раз/сут) 2 группа – пенициллин VK 500 мг 2 раза/сут – 10 дней (при МТ < 20 кг – 250 мг 2 раза/сут)	ЧБН через 12–16 дней: 1 группа – 12,7% 2 группа – 11,9%
[7]	652/3–18	1 группа – амоксициллин 1000 мг 1 раз/сут – 10 дней (при МТ < 40 кг – 750 мг 1 раз/сут) 2 группа – амоксициллин 500 мг 2 раза/сут – 10 дней (при МТ < 30 кг – 375 мг 2 раза/сут)	ЧБН через 14–21 день: 1 группа – 20,1% 2 группа – 11,9%
[8]	157/3–18	1 группа – амоксициллин 50 мг/кг, максимум 750 мг 1 раз/сут – 10 дней 2 группа – пенициллин VK 250 мг 3 или 4 раза/сут – 10 дней	ПКЗ через 24–48 часов: 1 группа – 4% 2 группа – 7,3% ПКЗ через 14 дней: 1 группа – 0% 2 группа – 6,1%
[9]	152/4–18	1 группа – амоксициллин 750 мг 1 раз/сут – 10 дней 2 группа – пенициллин VK 250 мг 3 раза/сут – 10 дней	ПКЗ через 4–6 дней: 1 группа – 11% 2 группа – 16% ПКЗ через 14–21 день: 1 группа – 5% 2 группа – 4%

Примечания: МТ – масса тела, ЧБН – частота бактериологических неудач лечения, ПКЗ – позитивная А-стрептококковая культура из зева.

Длительность лечения БГСА-инфекции глотки макролидами составляет 10 дней, для азитромицина — 5 дней. Согласно последним данным [14, 15], ранее одобренная Фармкомитетом РФ схема (10 мг/кг/сут в 1 прием в течение 3-х дней, курсовая доза 30 мг/кг) значительно уступает по бактериологической эффективности как 5-дневной схеме (12 мг/кг/сут в 1 прием в течение 5 дней, курсовая доза 60 мг/кг), так и препаратам сравнения.

Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при БГСА-тонзиллите только при непереносимости как β -лактамов, так и макролидов.

Схемы антимикробной терапии острого и хронического рецидивирующего А-стрептококкового тонзиллита, принятые в РФ, представлены в Табл. 4–5.

Носительство

В условиях умеренного климата в зимне-весенний период около 20% детей школьного возраста могут быть бессимптомными носителями глоточной БГСА-инфекции. При этом на фоне БГСА-колонизации (которая может длиться ≥ 6 мес.), возможно развитие интеркуррентного вирусного фарингита. При обследовании таких больных выявляются доказательства присутствия БГСА в зеве (культуральный метод или экспресс-тест), что в совокупности с клиническими данными может приве-

сти к ошибочной диагностике А-стрептококкового тонзиллита/фарингита. Необходимо подчеркнуть, что при длительном наблюдении за БГСА-носителями признаки активного иммунного ответа макроорганизма в виде повышения титров АСЛ-О или анти-ДНК-азы В не выявляются. Полагают, что риск развития гнойных, инвазивных и негнойных осложнений (в частности, ОРЛ) у БГСА-носителей очень низкий или отсутствует.

Большое значение для дифференцировки носительства от хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита/фарингита придается тщательной оценке имеющегося симптомокомплекса, клиническому ответу на антибактериальную терапию, наличию или отсутствию БГСА в мазке из зева в межсимптомном периоде.

В большинстве случаев БГСА-носительства антибактериальная терапия не показана. Однако существуют особые ситуации, при которых назначение антибиотиков оправдано:

- 1) в период вспышки ОРЛ, постстрептококкового гломерулонефрита или инвазивных БГСА-инфекций в данном регионе;
- 2) во время вспышки БГСА-тонзиллита/фарингита в закрытых и полужакрытых коллективах (военские части, интернаты и т. п.);
- 3) при наличии ОРЛ в анамнезе у пациента или ближайших родственников;
- 4) в семье, члены которой излишне обеспокоены БГСА-инфекцией;

Таблица 4. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите [3]

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность (дни)
	Взрослые	Дети	
<i>Пенициллины</i>			
бензатин-пенициллин	2,4 млн. ЕД.	1,2 млн. ЕД.	однократно
феноксиметилпенициллин (1)	1,5 г (3)	0,75 г (3)	10
амоксициллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
<i>Цефалоспорины</i>			
Цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1—2)	10
Цефиксим	0,4 г (1)	8 мг/кг (1)	10
При непереносимости β-лактамных антибиотиков			
<i>Макролиды</i>			
Джозамицин	1,5 г (3)	40—50 мг/кг	
Спирамицин	6 млн. ЕД (2)	3 млн. ЕД (2)	10
Азитромицин	0,5 г — 1-й день, затем 0,25 г (1, 2)	12 мг/кг (1, 2)	5
Рокситромицин	0,3 г (2)	5 мг/кг (2)	10
Кларитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
Мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Эритромицин (3)	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10
При непереносимости макролидов и β-лактамных антибиотиков			
<i>Линкозамиды</i>			
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10

Примечания:

- 1) Рекомендуется, преимущественно, для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии.
- 2) Схемы одобрены FDA.
- 3) Для эритромицина характерно наиболее частое, по сравнению с другими макролидами, развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

Таблица 5. Дозы и режим введения антибиотиков при хроническом рецидивирующем БГСА-тонзиллите [3]

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

5) при определении показаний к тонзилэктомии по причине БГСА-носительства. В указанных случаях целесообразны 10-дневные курсы лечения амоксициллин/клавуланатом или клиндамицином.

В рекомендациях подчеркивается, что применение тетрациклинов, сульфаниамидов и ко-тримоксазола (Бисептола) 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) не обосновано вследствие низкой природной противострептококковой активности этих препаратов. Фторхинолоны II поколения, (т. н. «респираторные» — левофлоксацин, моксифлоксацин), несмотря на их высокую противострептококковую активность, не показаны для стандартного лечения БГСА-инфекций глотки из-за широкого спектра антимикробного действия (что может послужить побудительным моментом к формированию резистентности к этим препаратам со стороны других возбудителей инфекций), менее благоприятного (по сравнению с пенициллином) профиля нежелательных лекарственных реакций, а также более высокой стоимости.

Вторичная профилактика ревматической лихорадки

Всем пациентам, перенесшим документально подтвержденную ОРЛ или имеющим хроническую ревматическую болезнь сердца (ревматический порок сердца), назначается вторичная профилактика рецидивов заболевания. Она начинается еще в стационаре и заключается в круглогодичном введении бензатинпенициллина в следующих дозах: дети — 600 тыс. ЕД (масса тела ≤ 27 кг) или 1,2 млн. ЕД (масса тела > 27 кг), взрослые — 2,4 млн. ЕД внутримышечно каждые 3 недели. Рекомендуемый экспертами АНА и ААР в качестве альтернативы ежедневный пероральный прием пенициллина V или сульфадиазина представляется малоприемлемым. Показана более высокая частота повторных атак ОРЛ у пациентов, принимавших в качестве профилактики пенициллин V (даже при тщательном соблюдении предписанной схемы), по сравнению с таковыми, получавшими бензатинпенициллин [16].

Длительность вторичной профилактики ОРЛ устанавливается индивидуально. Учитывают следующие факторы:

- возраст больного;
- наличие хронической ревматической болезни сердца;
- время, прошедшее с момента первой атаки болезни;
- количество предыдущих атак;
- фактор скученности в семье;
- семейный анамнез, отягощенный по ОРЛ/хронической ревматической болезни сердца;
- социально-экономический и образовательный статус больного;
- риск стрептококковой инфекции в регионе;
- профессия и место работы больного (школьные учителя, врачи, лица, работающие в условиях скученности).

Как правило, длительность вторичной профилактики такова:

- для лиц, перенесших ОРЛ без кардита (артрит, хорея), — не менее 5 лет после последней атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для лиц, перенесших кардит без формирования порока сердца — не менее 10 лет после последней атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для больных с пороком сердца (в т.ч. после оперативного лечения) — не менее 10 лет после последней атаки или до 40-летнего возраста (по принципу «что дольше»), в ряде случаев — пожизненно.

Широко практиковавшееся ранее ежедневное применение эритромицина у больных с ОРЛ в анамнезе и непереносимостью β -лактамов антибиотиков в настоящее время нецелесообразно из-за повсеместного нарастания резистентности А-стрептококка к макролидам. В качестве альтернативы у данной категории пациентов может рассматриваться своевременное курсовое лечение макролидами каждого случая верифицированного А-стрептококкового тонзиллита/фарингита.

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества [17], больные с ХРБС, перенесшие кардиохирургическое вмешательство и имеющие искусственные клапаны сердца или оперированные сердечные клапаны (пластика) с использованием любых протезных материалов, подлежат антибиотикопрофилактике инфекционного эндокардита (ИЭ) перед стоматологическими процедурами с максимально высоким риском бактериемии (манипуляции на деснах или периапикальной области зубов, перфорации слизистой оболочки полости рта). Эксперты

АНА подчеркивают, что схема приема антибиотиков, назначаемых с целью профилактики рецидивов ОРЛ, не соответствует таковой для предупреждения ИЭ. У больных, длительно получавших препараты пенициллина для профилактики рецидивов ОРЛ, существует высокая вероятность носительства зеленящих стрептококков, относительно устойчивых к антибиотикам этой группы. Этим больным для профилактики ИЭ рекомендуется клиндамицин.

Будущие исследования, по мнению экспертов IDSA, должны быть направлены на:

- а) совершенствование методов диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита с дифференцировкой остро протекающей инфекции и хронического носительства,
- б) разработку более простых и коротких (но не в ущерб эффективности!) схем лечения упомянутых инфекций,
- в) разработку доступной, эффективной и безопасной БГСА-вакцины, эффективной в отношении большинства А-стрептококковых штаммов.

Следует отметить, что в настоящее время имеются данные I фазы клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых «ревматогенных» штаммов БГСА, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без 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 некротический фасциит [18].

Упомянутые результаты вселяют определенный 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.

Литература:

1. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. 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 (11): 1541–51.
2. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 (10): e86–102.
3. Насонова В.А., Белов Б.С., Стречунский Л.С., Каманин Е.И., Богданович Т.М., Судилова Н.Н., Кречикова О.И., Богомилский М.Р., Овчинников Ю.М. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита. *Клин. микробиол. антимикроб. тер.* 1999; 1; 78–82.
4. 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.
5. Отвагин И.В., Соколов Н.С. Современные аспекты диагностики инфекций, вызванных стрептококками группы А. *Клин. микробиол. антимикроб. тер.* 2011; 3; 223–230.
6. 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.
7. Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, Kaplan EL, Johnson DR, Norton HJ, Roddey OF, Martin ES, Swetenburg RL, Koonce EW, Felkner MM, Giftos PM. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25 (9): 761–7.
8. Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxycillin once a day. *BMJ*. 1993; 306 (6886): 1170–2.
9. Feder HM, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics*. 1999; 103 (1): 47–51.
10. Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children. *Ital J Pediatr*. 2011 Jan 31; 37: 10.
11. 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.
12. Козлов П.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в различных регионах России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2005; 7(2): 154–166.
13. Logan LK, McAuley JB, Shulman ST. Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever. *Pediatrics*. 2012; 129 (3): e798–802.
14. Alos J.I., Aracil B., Oteo J., et al. High prevalence of erythromycin-resistant clindamycin/miocamycin-susceptible (M-phenotype) *Streptococcus pyogenes*: results of a Spanish multicentre study in 1998. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 605–609.
15. Grivea I.N., Al-Lahham A., Katopodis G.D., et al. Resistance to erythromycin and telithromycin in *Streptococcus pyogenes* isolates obtained between 1999 and 2002 from Greek children with tonsillopharyngitis: phenotypic and genotypic analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50 (1): 256–261.
16. Feinstein AR, Wood HF, Epstein JA, Taranta A, Simpson R, Tursky E. A controlled study of three methods of prophylaxis against streptococcal infection in a population of rheumatic children. II. Results of the first three years of the study, including methods for evaluating the maintenance of oral prophylaxis. *N Engl J Med*. 1959; 260 (14): 697–702.
17. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009; 30 (19): 2369–413.
18. 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.

Клиническое руководство IDSA по диагностике и лечению фарингита, вызванного стрептококками группы А: обновление 2012 года

Stanford T. Shulman, Alan L. Bisno, Herbert W. Clegg,
Michael A. Gerber, Edward L. Kaplan, Grace Lee,
Judith M. Martin и Chris Van Beneden

Руководство предназначено для использования медицинскими работниками, занимающимися лечением взрослых и детей с фарингитом, вызванным стрептококками группы А. Оно обновляет предыдущее руководство Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) 2002 года и содержит информацию по диагностике и лечению, а также рекомендации в отношении выбора и режимов дозирования антимикробных препаратов. Пенициллин или амоксициллин остаются препаратами выбора, и в руководстве даются рекомендации по лечению пациентов с аллергией на пенициллин, которые теперь включают клиндамицин.

Краткий обзор

Фарингит, вызванный стрептококками группы А (СГА), является одной из наиболее значимых внебольничных инфекций. Данный документ представляет собой пересмотренное и исправленное издание руководства IDSA 2002 года, посвященного лечению фарингита СГА [1]. Основной целью данного руководства является представление рекомендаций по лечению этого распространенного клинического состояния у взрослых и детей. В руководстве рассматриваются вопросы, связанные с диагностикой стрептококкового фарингита и его лечения у пациентов с аллергией на пенициллин и без таковой. В руководстве не обсуждается активный эпидемиологический надзор или другие профилактические мероприятия. Каждый раздел руководства начинается с конкретного клинического вопроса, затем следуют пронумерованные рекомендации и краткая информация, касающаяся наиболее значимых доказательств в поддержку этих рекомендаций. Спорные области, для которых существуют ограниченные или противоречивые данные, а также для которых необходимо провести дополнительные исследования, указываются на протяжении всего документа и подчеркиваются в разделе Будущие исследования.

Ниже представлена сводная информация по рекомендациям, вошедшим в обновленное руководство по диагностике и лечению фарингита, вызванного СГА. Рабочая группа руководствовалась алгоритмами, используемым при разработке других руководств IDSA, которые включают систематическую оценку

силы рекомендации (т.е. «сильная» или «слабая») и качества доказательств (например, «высокое», «умеренное», «низкое» или «очень низкое»), с использованием системы GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation — Рабочая группа по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций) [2-8] (Табл. 1). Подробное описание методов, источников информации и резюме доказательств, на которые опирается каждая из рекомендаций, можно найти в полном тексте руководства. Конкретные рекомендации относительно лечения стрептококкового фарингита представлены в Таблице 2.

Рекомендации по диагностике фарингита, вызванного СГА

1. Каким образом устанавливается диагноз фарингита, вызванного СГА?

Рекомендации

1. Следует брать мазок из зева и проводить диагностику фарингита, вызванного СГА, с помощью экспресс-метода обнаружения антигена (RADT — rapid antigen detection test) и/или посева, поскольку только по клиническим признакам невозможно достоверно провести дифференциальную диагностику между фарингитом, вызванным СГА, и фарингитом вирусной этиологии, за исключением случаев с наличием явных признаков вирусной инфекции, таких как насморк, кашель, язвочки в полости рта и/или охриплость голоса. У детей и подростков отрицательные результаты RADT должны быть подтверждены результатами посева мазка из зева (сильная, высокое). Положительные результаты RADT не требуют подтверждения, поскольку они характеризуются высокой специфичностью (сильная, высокое).
2. В обычных условиях рутинное проведение посевов мазков из зева у лиц с отрицательным результатом RADT не является необходимым для взрослых в связи с низким уровнем заболеваемости фарингитом, вызванным СГА, и, следовательно, крайне низким риском развития острой ревматической лихорадки у взрослых пациентов с острым фарингитом (сильная, умеренное). Врачи, которые хотят обеспечить максимальную точность диагностики,

Таблица 1. Сила рекомендации и качество доказательств

Сила рекомендации и качество доказательств	Баланс между желательными и нежелательными эффектами	Методологическое качество доказательств, говорящих в поддержку рекомендации (примеры)	Значение
Сильная рекомендация, доказательство высокого качества	Желательные эффекты явно перевешивают нежелательные или наоборот	Доказательство, согласующееся с ранее полученными результатами, из надлежащим образом проведенных РКИ или исключительно убедительное доказательство, полученное из объективных обсервационных исследований	Рекомендация может применяться к большинству пациентов в большинстве обстоятельств. Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят нашу уверенность в оценке эффекта.
Сильная рекомендация, доказательство умеренного качества	Желательные эффекты явно перевешивают нежелательные или наоборот	Доказательство, полученное из РКИ, с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или имеющие случайную ошибку) или исключительно убедительное доказательство, полученное из объективных обсервационных исследований	Рекомендация может применяться к большинству пациентов в большинстве обстоятельств. Существует вероятность того, что дальнейшие исследования (при их проведении) существенно повлияют на нашу уверенность в оценке эффекта и приведут к изменению оценки.
Сильная рекомендация, доказательство низкого качества	Желательные эффекты явно перевешивают нежелательные или наоборот	Доказательство, по меньшей мере, одного критического исхода из обсервационных исследований, РКИ с серьезными недостатками или не прямое доказательство	Рекомендация может измениться при получении доказательства более высокого качества. Существует вероятность того, что дальнейшие исследования (при их проведении) существенно повлияют на нашу уверенность в оценке эффекта и приведут к изменению оценки.
Сильная рекомендация, доказательство очень низкого качества (очень редко применимо)	Желательные эффекты явно перевешивают нежелательные или наоборот	Доказательство, по меньшей мере, одного критического исхода из несистематических клинических наблюдений или крайне не прямое доказательство	Рекомендация может измениться при получении доказательства более высокого качества. Любая оценка эффекта, по меньшей мере, для одного критического исхода является совершенно неопределенной.
Слабая рекомендация, доказательство высокого качества	Желательные эффекты находятся в явном равновесии с нежелательными эффектами	Доказательство, согласующееся с ранее полученными результатами, из надлежащим образом проведенных РКИ или исключительно убедительное доказательство, полученное из объективных обсервационных исследований	Наиболее оптимальные действия могут отличаться в зависимости от обстоятельств, пациентов или социальных показателей. Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят нашу уверенность в оценке эффекта.
Слабая рекомендация, доказательство умеренного качества	Желательные эффекты находятся в явном равновесии с нежелательными эффектами	Доказательство, полученное из РКИ, с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или имеющие случайную ошибку) или исключительно убедительное доказательство, полученное из объективных обсервационных исследований	Наиболее вероятно, что альтернативные варианты, будут являться более оптимальными для некоторых пациентов в определенных обстоятельствах. Существует вероятность того, что дальнейшие исследования (при их проведении) существенно повлияют на нашу уверенность в оценке эффекта и приведут к изменению оценки.
Слабая рекомендация, доказательство низкого качества	Неопределенность в оценке желательных эффектов, ущерба и бремени болезни; желательные эффекты, ущерб и бремя болезни могут находиться в равновесии	Доказательство, по меньшей мере, одного критического исхода из обсервационных исследований, РКИ с серьезными недостатками или не прямое доказательство	Другие альтернативные варианты могут быть столь же целесообразными. Дальнейшие исследования скорее всего существенно повлияют на нашу уверенность в оценке эффекта, и, вероятно, могут изменить оценку.
Слабая рекомендация, доказательство очень низкого качества	Значительная неуверенность в оценке желательных эффектов, ущерба и бремени болезни; желательные эффекты могут находиться или не находиться в равновесии с нежелательными эффектами	Доказательство, по меньшей мере, одного критического исхода из несистематических клинических наблюдений или крайне не прямое доказательство	Другие альтернативные варианты могут быть столь же целесообразными. Любая оценка эффекта, по меньшей мере, для одного критического исхода является совершенно неопределенной.

Таблица 2. Рекомендованные режимы антибактериальной терапии фарингита, вызванного стрептококками группы А

Препарат, способ введения	Доза или дозировка	Сила рекомендации и качество доказательства	Длительность или количество	Ссылка(и)
<i>Для лиц без аллергии на пенициллин</i>				
Феноксиметилпенициллин, внутрь	Дети: 250 мг дважды в сутки или 3 раза в сутки; подростки и взрослые: 250 мг 4 раза в сутки или 500 мг дважды в сутки	Сильная, высокое	10 дней	[125, 126]
Амоксициллин, внутрь	50 мг/кг один раз в сутки (макс. = 1000 мг); либо: 25 мг/кг (макс. = 500 мг) дважды в сутки	Сильная, высокое	10 дней	[88–92]
Бензатин пенициллин, внутримышечно	<27 кг: 600 000 Ед; ≥27 кг: 1 200 000 Ед	Сильная, высокое	1 доза	[53, 125, 127]
<i>Для лиц с аллергией на пенициллин</i>				
Цефалексин ^b , внутрь	20 мг/кг/доза дважды в сутки (макс. = 500 мг/дозу)	Сильная, высокое	10 дней	[128–131]
Цефадроксил ^b , внутрь	30 мг/кг один раз в сутки (макс. = 1 г)	Сильная, высокое	10 дней	[132]
Клиндамицин ^c , внутрь	7 мг/кг/доза 3 раза в сутки (макс. = 300 мг/дозу)	Сильная, умеренное	10 дней	[133]
Азитромицин ^c , внутрь	12 мг/кг один раз в сутки (макс. = 500 мг)	Сильная, умеренное	5 дней	[97]
Кларитромицин ^c , внутрь	7,5 мг/кг/доза дважды в сутки (макс. = 250 мг/дозу)	Сильная, умеренное	10 дней	[134]

Сокращение: макс. – максимальное количество.

a. Описание представлено в Таблице 1.

b. Избегать у лиц с гиперчувствительностью немедленного типа на пенициллин.

c. Примечание редакции. Устойчивость СГА к этим препаратам хорошо известна, и варьирует в зависимости от географического положения и времени. В России количество нечувствительных штаммов *Streptococcus pyogenes* к азитромицину составляет 8%, к кларитромицину – 7%, клиндамицину – 1%.

могут продолжать использовать традиционные посевы мазков из горла или подтверждать отрицательные результаты RADT сопутствующим проведением посевов.

3. В рутинной диагностике острого фарингита не рекомендуется определять титр антистрептококковых антител, поскольку они могут свидетельствовать о перенесенной инфекции, а не о ее наличии в настоящем (сильная, высокое).

II. Кого необходимо обследовать на наличие фарингита, вызванного СГА?

Рекомендации

4. Как правило, не рекомендуется проводить обследование на наличие фарингита, вызванного СГА, у детей или взрослых с острым фарингитом, сопровождающимся клиническими и эпидемиологическими признаками, которые с высокой степенью вероятности позволяют заподозрить вирусную этиологию заболевания (кашель, ринорея, охриплость голоса и язвочки в полости рта; сильная, высокое).
5. Обследование на наличие фарингита, вызванного СГА, не показано детям моложе 3 лет, поскольку острая ревматическая лихорадка в этом возрасте встречается редко, а также, потому, что в данной возрастной группе возникновение и манифестация стрептококкового фарингита встречаются редко. Обследование может быть назначено детям данной возрастной группы при наличии других факторов риска, таких как инфекция СГА у старших братьев или сестер (сильная, умеренное).
6. После окончания лечения не рекомендуется рутинное проведение посева мазков из зева или RADT, однако, в особых обстоятельствах может быть рас-

смотрена возможность их проведения (сильная, высокое).

7. Не рекомендуется рутинное проведение диагностического исследования или эмпирическое лечение членов семьи пациентов со стрептококковым фарингитом при отсутствии у них соответствующей симптоматики (сильная, умеренное).

Рекомендации по лечению пациентов с фарингитом, вызванным СГА

III. Какие существуют рекомендации по лечению пациентов с диагнозом фарингита, вызванного СГА?

Рекомендации

8. Пациенты с острым фарингитом, вызванным СГА, должны получать лечение подходящим антибиотиком в соответствующей дозе с длительностью, которая считается достаточной для эрадикации микроорганизма из глотки (как правило, 10 дней). Основываясь на узком спектре активности, редком возникновении нежелательных реакций и невысокой стоимости, пенициллин или амоксициллин являются препаратами выбора у пациентов при отсутствии аллергии на них (сильная, высокое).
9. Лечение фарингита, вызванного СГА, у пациентов с аллергией на пенициллин должно включать цефалоспорины первого поколения (при отсутствии анафилаксии) на протяжении 10 дней, 10-дневные курсы клиндамицина или кларитромицина или 5-дневный курс азитромицина (сильная, умеренное).

IV. Необходимо ли проведение дополнительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ацетаминофеном, аспирином или кортикостероидами у пациентов с фарингитом, вызванным СГА?

Рекомендация

10. Дополнительная терапия может быть полезна при лечении фарингита, вызванного СГА.
- (i) При необходимости, в качестве дополнительного лечения к соответствующему антибиотiku, рассматривают назначение обезболивающего/жаропонижающего препарата, например, ацетаминофена или НПВП, для лечения умеренных и тяжелых симптомов или снижения высокой температуры при фарингите, вызванном СГА (сильная, высокое).
 - (ii) Не следует применять аспирин у детей (сильная, умеренное).
 - (iii) Не рекомендуется проведение дополнительной терапии кортикостероидами (слабая, умеренное).

V. Существует ли вероятность того, что пациент с частыми рецидивами фарингита, вызванного СГА, является хроническим носителем СГА?

Рекомендация

11. Мы рекомендуем врачам, занимающимся лечением пациентов с рецидивирующим фарингитом, при наличии лабораторного подтверждения СГА-этиологии, учитывать возможность наличия более чем 1 эпизода истинного стрептококкового фарингита с небольшим интервалом, однако необходимо учитывать возможность того, что пациент фактически может быть хроническим носителем СГА, но рецидивы инфекции могут иметь вирусную этиологию (сильная, умеренное).
12. Мы считаем, что выявление носителей СГА, как правило, не оправдывает затраченных усилий, кроме того, им, как правило, не требуется проведение антибактериальной терапии, так как маловероятно, что носители СГА будут являться распространителями СГА среди их близкого окружения. Также, для них характерно отсутствие или низкая степень риска развития гнойных или негнойных осложнений (например, ревматической лихорадки) (сильная, умеренное).
13. Мы не рекомендуем проведение тонзиллэктомии для снижения частоты фарингита, вызванного СГА (сильная, высокое).

Введение

СГА являются самой частой бактерией-возбудителем острого фарингита, обуславливая 5–15% обращений с жалобами на боль в горле у взрослых и 20–30% у детей [9, 10]. Постановка этиологического диагноза стрептококкового фарингита и последующая соответствующая антибактериальная терапия необходимы для профилактики острой ревматической лихорадки; гнойных осложнений (например, перитонзиллярного

абсцесса, шейного лимфаденита, мастоидита, и, возможно, других инвазивных инфекций); облегчения клинических проявлений заболевания; для быстрого снижения контагиозности и уменьшения вероятности передачи СГА членам семьи, одноклассникам и другим лицам, близко контактирующим с пациентом [11]; для обеспечения быстрого возвращения к повседневной деятельности; а также для минимизации риска возникновения возможных нежелательных эффектов неадекватной антибактериальной терапии.

Несмотря на то, что острый фарингит является одним из наиболее распространенных заболеваний, являющихся причиной обращения к педиатрам и другим врачам первичного звена в США (около 15 млн. посещений в год [10]), только у относительно небольшого числа пациентов (20–30% детей и более низкий процент среди взрослых) причиной острого фарингита является СГА. Более того, признаки и симптомы СГА и нестрептококкового фарингита настолько схожи, что установить точный диагноз только на основании клинической картины, как правило, невозможно [12].

За исключением очень редких инфекций, вызываемых некоторыми другими бактериальными возбудителями (например, *Corynebacterium diphtheriae* и *Neisseria gonorrhoeae*), присутствующими в глотке (Табл. 3), отсутствуют доказательства эффективности антибактериальной терапии при лечении острого фарингита, вызванного другими микроорганизмами, помимо СГА. Следовательно, крайне важно, чтобы врачи исключали диагноз фарингита, вызванного СГА, для предотвращения неправильного назначения антибактериальных препаратов большому количеству пациентов с нестрептококковым фарингитом. Подобное лечение сопряжено с излишними расходами и негативными последствиями антибактериальной терапии для пациентов. Несмотря на улучшение ситуации с назначением антибактериальных препаратов для лечения детей и взрослых с острым фарингитом, значительное число пациентов продолжают получать нерациональную антибактериальную терапию [13–15]. Неадекватное применение антибактериальных препаратов для лечения инфекций верхних дыхательных путей, в том числе острого фарингита, стало одной из основных причин развития резистентности к антибактериальным препаратам [15]. Предполагаемые экономические затраты на лечение стрептококкового фарингита у детей в Соединенных Штатах варьируют от 224 до 539 млн. \$ в год, включая не прямые затраты, связанные с пропуском родителями работы [16].

Помимо острого заболевания, важную роль играют негнойные постинфекционные осложнения стрептококкового фарингита: острая ревматическая лихорадка с кардитом и без него, а также постстрептококковый гломерулонефрит. Несмотря на то, что в настоящее время в большинстве развитых стран острая ревматическая лихорадка встречается редко, она продолжает оставаться ведущей причиной приобретенных заболеваний сердца у детей в таких регионах, как Индия, страны Африки, расположенные южнее Сахары, и в некоторых частях Австралии и Новой Зеландии [17]. Это руководство обновляет практическое руковод-

Таблица 3. Этиология острого фарингита

Микроорганизмы	Клинический синдром(ы)
Бактериальные	
Стрептококк группы А	Тонзиллофарингит, скарлатина
Стрептококк группы С и группы G	Тонзиллофарингит
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Скарлатиноподобная сыпь, фарингит
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Тонзиллофарингит
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Дифтерия
Анаэробы	Ангина Симановского-Плаута-Венсана
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Синдром Лемьера, перитонзиллярный абсцесс
<i>Francisella tularensis</i>	Туляремия (орофарингеальная)
<i>Yersinia pestis</i>	Чума
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Энтероколит, фарингит
Вирусы	
Аденовирус	Фарингоконъюнктивальная лихорадка
Вирус простого герпеса 1 и 2	Гингивостоматит
Вирусы Коксаки	Герпетическая ангина
Риновирус	Обычная простуда
Коронавирус	Обычная простуда
Вирус гриппа А и В	Грипп
Парагрипп	Простуда, круп
Вирус Эпштейна-Барр	Инфекционный мононуклеоз
Цитомегаловирус	ЦМВ мононуклеоз
ВИЧ	Первичная острая ВИЧ инфекция
Микоплазма	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Пневмонит, бронхит
Хламидии	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Бронхит, пневмония
<i>Chlamydophila psittaci</i>	Пситтакоз

ство IDSA 2002 года [1]. В руководстве рассматриваются 5 следующих клинических вопросов:

- I. Каким образом необходимо диагностировать фарингит, вызванный СГА?
- II. Кого необходимо обследовать на наличие фарингита, вызванного СГА?
- III. Какие существуют рекомендации по лечению пациентов с фарингитом, вызванным СГА?
- IV. Необходимо ли проведение дополнительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ацетаминофеном, аспирином или кортикостероидами у пациентов с фарингитом, вызванным СГА?
- V. Существует ли вероятность того, что пациент с частыми рецидивирующими эпизодами фарингита, вызванного СГА, является хроническим носителем СГА?

Рекомендации по диагностике фарингита, вызванного стрептококками группы А

I. Каким образом устанавливается диагноз фарингита, вызванного, стрептококками группы А?

Рекомендации

1. Следует брать мазок из зева и проводить диагностику фарингита, вызванного СГА, с помощью экспресс-метода обнаружения антигена (RADT – rapid antigen detection test) и/или посева, поскольку только по клиническим признакам невозможно достоверно провести дифференциальную диагностику между фарингитом, вызванным СГА, и фарингитом

том вирусной этиологии, за исключением случаев с наличием явных признаков вирусной инфекции, таких как насморк, кашель, язвочки в полости рта и/или охриплость голоса. У детей и подростков отрицательные результаты RADT должны быть подтверждены результатами посева мазка из зева (сильная, высокое). Положительные результаты RADT не требуют подтверждения, поскольку они характеризуются высокой специфичностью (сильная, высокое).

2. В обычных условиях рутинное проведение посевов мазков из зева у лиц с отрицательным результатом RADT не является необходимым для взрослых в связи с низким уровнем заболеваемости фарингитом, вызванным СГА, и, следовательно, крайне низким риском развития острой ревматической лихорадки у взрослых пациентов с острым фарингитом (сильная, умеренное). Врачи, которые хотят обеспечить максимальную точность диагностики, могут продолжать использовать традиционные посевы мазков из горла или подтверждать отрицательные результаты RADT сопутствующим проведением посевов.
3. В рутинной диагностике острого фарингита не рекомендуется определять титр антистрептококковых антител, поскольку они свидетельствуют о перенесенной инфекции, а не о ее наличии в настоящем (сильный, высокий).

Краткий обзор доказательств

Острый фарингит, вызванный СГА, обладает определенными эпидемиологическими характеристиками

и клиническими признаками [9, 12] (Табл. 4). Это заболевание преимущественно поражает детей в возрасте 5–15 лет, в регионах с умеренным климатом оно обычно развивается в зимний и ранний весенний период. У пациентов с фарингитом, вызванным СГА, обычно наблюдаются боль в горле (как правило, с внезапным началом), боль при глотании и лихорадка. Также могут присутствовать головная боль, тошнота, рвота и боль в животе, особенно у детей. При осмотре у пациентов наблюдаются гиперемия слизистой оболочки небных дужек, и задней стенки глотки, с экссудатом или без него, часто с болезненными, увеличенными передними шейными лимфатическими узлами (лимфаденит). Другие признаки могут включать в себя твердый, красный, опухший язычок; петехии на небе; шелушение кожи в области носа (особенно у детей), а также скарлатиноподобную сыпь. Однако ни один из признаков не является специфичным для фарингита, вызванного СГА. С другой стороны, отсутствие лихорадки или наличие таких клинических признаков, как конъюнктивит, кашель, охриплость голоса, ринит, передний стоматит, очаговые язвенные поражения полости рта, вирусная экзантема и диарея, с высокой степенью вероятности позволяет предположить вирусную, а не стрептококковую этиологию.

Клинический диагноз

Существует большое сходство между клинической картиной стрептококкового и нестрептококкового (как правило, вирусного) фарингита, и точно идентифицировать стрептококковый фарингит на основании только клинической картины, как правило, сложно [12, 19–21]. Следовательно, за исключением случаев присутствия очевидных клинических и эпидемиологических признаков, указывающих на вирусную этиологию, необходимо проведение лабораторного исследования для определения присутствия СГА в зеве [9, 21]. Были предприняты попытки включения клинических и эпидемиологических особенностей острого фарингита в балльные системы, позволяющие предсказать вероятность того, что причиной развития фарингита в конкретном случае является СГА [19, 20, 22]. Эти клинические балльные системы полезны для выявления пациентов, с крайне низким риском стрептококковой инфекции, при котором обычно отсутствует необходимость взятия мазка из

зева или проведения RADT. Однако клиническая картина стрептококкового и нестрептококкового фарингита слишком схожа, что исключает возможность проведения диагностики с необходимой точностью только на основании клинических признаков. Даже у пациентов при наличии всех клинических признаков в соответствии с балльной системой стрептококковый фарингит может быть подтвержден лишь в 35–50% случаев, что особенно касается детей [20, 23]. Клинический диагноз фарингита, вызванного СГА, не может быть установлен с уверенностью даже самыми опытными врачами, и требует бактериологического подтверждения.

Дифференциальная диагностика

Небактериальные инфекционные агенты. Вирусы являются наиболее частой причиной возникновения острого фарингита (Табл. 3) [9]. Респираторные вирусы, такие как аденовирус, вирусы гриппа, вирус парагриппа, риновирус и респираторно-синцитиальный вирус, часто вызывают острый фарингит. Другими вирусами, вызывающими острый фарингит, являются вирус Коксаки, ЕСНО-вирусы и вирус простого герпеса. Вирус Эпштейна-Барр является частой причиной развития острого фарингита, который обычно сопровождается другими клиническими признаками инфекционного мононуклеоза (например, генерализованной лимфаденопатией и спленомегалией). Острый фарингит может развиваться на фоне системных инфекций, вызванных цитомегаловирусом, вирусом краснухи, кори и рядом других вирусных агентов. Метапневмовирус человека и бокавирус человека могут быть причиной инфекции нижних дыхательных путей у детей, однако, их роль в качестве возбудителей фарингита не установлена [24].

Бактерии. СГА являются наиболее частой причиной развития бактериального фарингита, однако, также и другие бактерии могут вызывать острый фарингит (Табл. 3). *Arcanobacterium haemolyticum* редко является причиной острого фарингита, который может сопровождаться сыпью, сходной с наблюдаемой при скарлатине, в особенности у подростков и молодых взрослых людей [25, 26]. *N. gonorrhoeae* иногда

Таблица 4. Эпидемиологические и клинические признаки, указывающие на фарингит, вызванный стрептококками группы А, и на вирусный фарингит (по вероятному этиологическому агенту)

Вызванный стрептококками группы А	Вирусный
- Внезапное начало боли в горле - Возраст 5–15 лет - Лихорадка - Головная боль - Тошнота, рвота, боль в животе - Тонзилло-фарингеальное воспаление - Наличие очагового тонзилло-фарингеального экссудата - Петехии на небе - Лимфаденит передних шейных лимфоузлов (болезненность лимфоузлов) - Развитие в зимний и ранний весенний период - Стрептококковый фарингит в анамнезе - Скарлатиноподобная сыпь	- Конъюнктивит - Ринит - Кашель - Диарея - Охриплость голоса - Очаговый язвенный стоматит - Вирусная экзантема

может вызывать острый фарингит у сексуально активных лиц. Довольно редко острый фарингит может вызываться другими бактериями, такими как *Francisella tularensis* и *Yersinia enterocolitica*, а также ассоциациями с анаэробными бактериями (например, ангина Венсана). Другие патогены, такие как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, редко вызывают развитие острого фарингита. Другими бактериальными возбудителями острого фарингита являются β -гемолитические стрептококки группы С и G, а также *C. diphtheriae* [27–30].

Стрептококк группы С (СГС) представляет собой относительно часто встречающуюся причину развития острого фарингита среди студентов колледжа и взрослых людей [28, 29]. Помимо эндемического фарингита СГС может вызывать эпидемический пищевой фарингит после употребления в пищу загрязненных продуктов, таких как непастеризованное коровье молоко. Также были описаны вспышки СГС фарингита в семьях и школах. Даже, несмотря на существование нескольких четко документированных вспышек фарингита, вызванного стрептококками группы G (СГГ), пищевого происхождения, а также на внебольничные респираторные вспышки фарингита, вызванного СГГ, у детей [30], этиологическая роль СГГ в развитии острого эндемического фарингита остается неясной. Отсутствуют описания острой ревматической лихорадки, осложняющей фарингит, вызванный СГГ или СГС. Предпринимались попытки связать острый гломерулонефрит с фарингитом, вызванным СГГ, но причинно-следственная связь между ними установлена не была. Острый гломерулонефрит как осложнение СГС фарингита встречается крайне редко. Следовательно, основная причина идентификации СГС или СГГ в качестве возбудителя острого фарингита состоит в том, чтобы начать антибактериальную терапию, которая может уменьшить клинические проявления заболевания. В настоящее время в контролируемых исследованиях не получено убедительных доказательств клинической эффективности антибиотикотерапии острого фарингита при выделении из зева СГС или СГГ.

В нескольких последних сообщениях было документально подтверждено выделение *Fusobacterium necrophorum* из мазков из зева у подростков и молодых взрослых пациентов с нестрептококковым фарингитом [31–35]. В некоторых исследованиях также было выдвинуто предположение о роли *F. necrophorum* в развитии рецидивирующего или персистирующего фарингита (с бактериемией или синдром Лемьера или без них) [33]. *F. necrophorum* является этиологическим фактором в большинстве случаев развития синдрома Лемьера, который требует неотложной антибиотикотерапии [33, 35], но в настоящее время указания на то, что *F. necrophorum* является одним из основных возбудителей острого фарингита у подростков и молодых взрослых людей носят лишь характер предположений. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения роли *F. necrophorum* при остром фарингите, а также определения необходимости и эффективности антибактериальной терапии.

Как видно из представленного списка потенциальных этиологических факторов, фарингит, вызванный СГА, является единственной часто встречающейся формой острого фарингита, при которой, безусловно, показана антибактериальная терапия. Следовательно, в отношении пациентов с острым фарингитом, обычно необходимо принять клиническое решение о том, является причиной фарингита СГА или нет.

Лабораторная диагностика

Посев мазка из зева. Стандартом для подтверждения наличия фарингита, вызванного СГА, и для подтверждения клинического диагноза острого стрептококкового фарингита являлся посев мазка из зева на чашку с кровяным агаром [9, 36, 37]. При правильном проведении чувствительность метода для обнаружения фарингита, вызванного СГА, составляет 90–95% при посеве материала одного мазка на чашку с кровяным агаром [37].

Некоторые факторы влияют на точность определения результатов посева мазка из зева. Например, существенное влияние оказывает метод взятия мазка [37–40]. Мазок из зева должен быть взят с поверхности миндалин (или лакуны миндалин) или с задней стенки глотки. Другие области зева и полости рта не подходят для взятия мазка. Медицинские работники, которые пытаются получить мазок из зева у сопротивляющегося ребенка без иммобилизации шеи, могут получить образец, который не является ни адекватным, ни репрезентативным. Кроме того, могут быть получены ложноотрицательные результаты, если пациент незадолго до взятия мазка принял антибиотик.

Инкубирование в анаэробных условиях и использование селективных питательных сред может увеличить долю положительных результатов [39], однако, по этому вопросу существуют противоречивые данные. Сложно обосновать более высокую стоимость и большую трудоемкость, необходимые для проведения инкубации в анаэробных условиях и использования селективных питательных сред, особенно для врачей, работающих с мазками из зева в своих клиниках.

Другой фактор, который может повлиять на результат посева мазка из зева, является продолжительность инкубации. После посева культуры на чашки её следует инкубировать при температуре 35–37°C в течение 18–24 часов до получения результата. При дополнительной инкубации при комнатной температуре в течение ночи можно определить ряд дополнительных положительных результатов посева мазка из зева. Таким образом, хотя первоначальные лечебные мероприятия могут быть начаты на основании результатов инкубации культуры в течение ночи, через 48 часов целесообразно повторно проверить чашки, в которых спустя 24 часа был получен отрицательный результат [41].

Клиническое значение количества колоний СГА в мазке из зева на чашке оценить сложно. Хотя у пациентов с истинным острым фарингитом, вызванным СГА, скорее всего, будет обнаружено большее количество положительных культур, чем у носителей (то есть, людей с хронической колонизацией зева СГА).

В то же время, существуют значительные разночтения в интерпретации данного показателя, которые не позволяют провести точную дифференцировку только на этом основании [37].

RADT*. Основным недостатком посева мазка из зева является отсроченное получение результатов (выдача результата на следующий день). RADT был разработан для определения СГА при фарингите в мазке из зева в течение более короткого времени. Быстрое выявление и лечение пациентов с фарингитом, вызванным СГА, может снизить риск распространения заболевания, что позволяет пациенту быстрее вернуться к работе или учебе, а также снизить частоту развития осложнений [42, 43]. Было показано, что использование RADT для определенных групп населения (например, пациенты в отделении неотложной помощи) позволяет значительно увеличить количество пациентов, получающих надлежащее лечение стрептококкового фарингита, по сравнению с традиционным посевом мазка из зева [34].

Доступные в настоящее время методы RADT обладают высокой специфичностью (примерно 95%) по сравнению с посевом на чашке с кровяным агаром [38, 43, 44]. Ложноположительные результаты исследования встречаются крайне редко и, следовательно, на основании положительных результатов исследования, можно с уверенностью принимать решения о начале антибиотикотерапии [43–45]. К сожалению, чувствительность большинства из этих методов составляет 70–90% по сравнению с посевом на чашке с кровяным агаром [43, 44].

В первых поколениях RADT систем использовали методы латексной агглютинации, которые были относительно нечувствительными, и имели нечеткие конечные точки. Новые методы, основанные на иммунологическом методе, характеризовались более высокой чувствительностью и более резко очерченными конечными точками [43, 44]. Совсем недавно был разработан метод RADT, в котором используются хемилюминесцентные ДНК-зонды или оптические методы иммунологического анализа, которые в настоящее время не поступают в продажу. Доступны различные методы RADT, которые отличаются по тем или иным характеристикам [43, 44].

Ни обычный посев мазка из зева, ни RADT не позволяют проводить точную дифференцировку между недавно инфицированными лицами и бессимптомными носителями стрептококковой инфекции с интеркуррентным вирусным фарингитом. Тем не менее, они позволяют врачам избежать назначения антибиотиков большинству пациентов с болью в горле, у которых получены отрицательные результаты посева или RADT. Это чрезвычайно важно, потому что в национальном масштабе до 70% пациентов с болью в горле в учреждениях первичной медицинской помощи назначают антибиотики [46], в то время как фарингит, вызванный СГА, наблюдается только у 20–30% [9, 10, 12].

На результаты как RADT, так и посева мазка из зева, может в равной мере оказывать влияние систематиче-

ская «ошибка спектра патологии». Она представляет собой феномен, при котором, если до проведения тестов с высокой вероятностью предполагается наличие фарингита, вызванного СГА, то чувствительность RADT и посева, как правило, оказывается выше, чем в ситуации, когда диагноз не известен [44]. У детей и подростков отрицательный результат RADT должен подтверждаться посевом мазка из зева, это обусловлено тем, что по данным большинства исследований с участием детей и подростков чувствительность различных RADT составляет <90% [38, 43, 44], при этом отмечается достаточно высокая встречаемость острого фарингита, вызванного СГА, в данной популяции (20–30%), в то же время у взрослых необходимость подтверждения отрицательного результата, полученного методами RADT, отсутствует.

Определение титра антистрептококковых антител часто бывает полезно для диагностики негнойных осложнений фарингита, вызванного СГА, таких как острая ревматическая лихорадка и острый гломерулонефрит [47]. Однако такое исследование не имеет смысла для диагностики острого фарингита, потому что титры антител по результатам 2 наиболее часто используемых исследований, антистрептолизина О (ASO) и анти-ДНКазы В, могут не достигать максимальных уровней в течение 3–8 недель после острой фарингеальной инфекции, вызванной СГА, и могут оставаться повышенными в течение нескольких месяцев даже при отсутствии активной инфекции СГА [23, 48].

II. Кого необходимо обследовать на наличие фарингита, вызванного СГА?

Рекомендации

4. Как правило, не рекомендуется проводить обследование на наличие фарингита, вызванного СГА, у детей или взрослых с острым фарингитом, сопровождающимся клиническими и эпидемиологическими признаками, которые с высокой степенью вероятности позволяют заподозрить вирусную этиологию заболевания (кашель, ринорея, охриплость голоса и язвочки в полости рта; сильная, высокая).
5. Обследование на наличие фарингита, вызванного СГА, не показано детям младше 3 лет, поскольку острая ревматическая лихорадка в этом возрасте встречается редко, а также, потому, что в данной возрастной группе возникновение и манифестация стрептококкового фарингита встречаются редко. Обследование может быть назначено детям данной возрастной группы при наличии других факторов риска, таких как инфекция СГА у старших братьев или сестер (сильная, умеренная).

Краткий обзор доказательств

Фарингит, причиной которого является СГА, чаще всего наблюдается у детей в возрасте 5–15 лет в зимнее время и ранней весной (с ноября по май) в регионах с умеренным климатом, с характеристиками, отмеченными выше (особенности диагностики острого фарингита у взрослых в разделе ниже). В различных исследованиях было показано, что клинические балльные системы могут быть полезны для прогно-

*RADT – экспресс-метод обнаружения антигена

зирования вероятности развития стрептококковой инфекции [19, 20, 22, 49], но лабораторное подтверждение необходимо для установления точного диагноза, поскольку врачи склонны сильно переоценивать вероятность того, что причиной фарингита является СГА [21]. Отрицательный результат исследования на СГА обеспечивает уверенность в том, что у пациента, скорее всего вирусный фарингит. Также отрицательный результат исследования позволяет врачу безопасно избежать применения антибиотиков. Выборочное использование диагностических исследований на СГА на основании клинических признаков увеличивает не только долю положительных результатов исследования, но также и долю пациентов с положительными результатами исследования, которые действительно инфицированы, а не просто являются носителями стрептококков [50].

В связи с повсеместным ростом антибиотикорезистентности, антибактериальная терапия должна назначаться только в случае доказанных эпизодов фарингита, вызванного СГА [1, 36, 51, 52]. У подавляющего большинства детей и взрослых острый фарингит вызван вирусами, и они не нуждаются в лечении антибиотиками, даже во время месяцев, на которые приходится пик заболеваемости бактериального фарингита. Кроме того, многие эксперты придерживаются мнения о том, что диагностический посев мазка из зева у детей должен проводиться выборочно, чтобы избежать выявления носителей, а не только подростков с острым течением инфекции. Исследование на СГА следует проводить у отдельных пациентов с клиническими симптомами и признаками, выявленными при медицинском осмотре, которые указывают на СГА.

В то время как ранее начало лечения приводит к более быстрому клиническому выздоровлению у пациентов с острым фарингитом, вызванным СГА, и уменьшает риск передачи СГА другим детям, главным обоснованием для лечения этого заболевания, склонного к саморазрешению, является профилактика развития гнойных и не гнойных осложнений [53]. В частности, лечение в течение 9 дней от начала заболевания является эффективным для предотвращения развития острой ревматической лихорадки (ОРЛ) [53]. Однако лечение фарингита не влияет на развитие постстрептококкового гломерулонефрита [54].

Особенности диагностики острого фарингита у взрослых. СГА является причиной только 5–15% случаев острого фарингита у взрослых [9, 10, 55–57]. Однако риск острого фарингита, вызванного СГА, среди взрослых выше для родителей детей школьного возраста, и тех, кто работает в тесном контакте с детьми. Риск первого приступа ОРЛ крайне низкий у взрослых, даже с недиагностированными и не лечеными эпизодами стрептококкового фарингита.

В связи с такими эпидемиологическими различиями было предложено использование клинического алгоритма без микробиологического подтверждения в качестве приемлемой альтернативы для диагностики инфекции у взрослых [36, 57]. В практике отделения неотложной помощи 4-факторный алгоритм позволяет предсказать положительный результат посева мазка

из зева на СГА с точностью 32–56%, в зависимости от количества клинических признаков [22]. Однако использование такой диагностической стратегии приведет к лечению недопустимо большого количества взрослых с нестрептококковым фарингитом, то есть к нежелательному результату для данной возрастной группы с очень низкой распространенностью фарингита, вызванного СГА, и крайне низким риском развития ревматической лихорадки или ревматического кардита. Однако, в связи с изложенными выше особенностями острого фарингита у взрослых, исключение диагноза на основании отрицательных результатов RADT без подтверждения отрицательными результатами посева является допустимой диагностической альтернативой диагностике на основании результата посева мазка из зева [36]. Обычно наблюдающаяся высокая специфичность RADT должна свести к минимуму избыточное назначение антибиотиков для лечения взрослых пациентов. Этот последний пункт имеет особое значение в связи с национальными данными о назначении антибиотиков, подчас более дорогие, с более широким спектром действия, примерно у 75% взрослых, которые обращаются к врачам первичного звена по поводу боли в горле [14]. Врачи, которые хотят обеспечить достижение максимальной чувствительности диагностики, могут продолжать использовать традиционный посев мазка из зева или подтверждать отрицательные результаты RADT с помощью посева [20, 58].

Дети <3 лет с фарингитом. Необходимо отметить, что инфекции СГА у детей <3 лет часто сопровождается лихорадкой, слизисто-гнойным ринитом, шелушением кожи в области ноздрей и диффузной лимфаденопатией, экссудативный фарингит в этой возрастной группе встречается редко [59].

В недавно проведенном мета-анализе была установлена более широкая распространенность фарингита, вызванного СГА, среди детей школьного возраста (37%) по сравнению с детьми младше 5 лет (24%) [60–63], что говорит в поддержку рутинного использования диагностических методов исследования в этой возрастной группе. Однако распространенность фарингита, вызванного СГА, значительно ниже у детей в возрасте <3 лет, и варьирует в диапазоне от 10% до 14%, а распространенность фарингита, сопровождающегося ростом ASO, может достигать 0–6% [61, 62]. Таким образом, диагностическое исследование на СГА при фарингите обычно не показано для детей <3 лет.

Одним из основных показаний для диагностики и лечения фарингита, вызванного СГА, является предотвращение ОРЛ. Сообщения о развитии ОРЛ у детей в возрасте до 3 лет очень редки [17, 64–68]. Только 5% из 541 новых случаев ОРЛ в Солт-Лейк-Сити, штат Юта, наблюдались у детей в возрасте до 5 лет. Среди этих пациентов средний возраст составлял 4 года [64]. В странах, где ОРЛ встречается чаще, чем в Соединенных Штатах, ее распространенность среди детей младшего возраста также низкая [66, 68, 69]. Считается, что это обусловлено необходимостью неоднократного воздействия СГА или активации иммунной системы для развития такого иммунного ответа на

стрептококковый фарингит, который может привести к ревматической лихорадке [70]. Низкая распространенность фарингита, вызванного СГА, и низкий риск развития ОРЛ у детей до 3 лет ограничивает необходимость проведения диагностического исследования в этой возрастной группе.

Однако если ребенок в возрасте до 3 лет контактировал с братом или сестрой школьного возраста с документально подтвержденным стрептококковым фарингитом, то имеет смысл рассмотреть возможность проведения исследования для ребенка при наличии у него симптомов. Ранее проведенные исследования семей демонстрируют высокий уровень вторичной стрептококковой инфекции при бытовых контактах. Вероятность распространения инфекции в семье достигает 25%, при наличии у пациента фарингита, сопровождающегося клиническими симптомами [11, 71]. Исследования показывают, что во время вспышек в частично закрытом сообществе доля лиц с развитием фарингита, сопровождающегося клиническими симптомами, может достигать одной трети [72–74]. Следовательно, если ребенок посещает детский сад или другое место, в котором наблюдается высокая частота случаев инфицирования СГА, то имеет смысл провести диагностическое исследование у детей с симптомами и назначить лечение при наличии положительного результата исследования на СГА.

Рекомендации

- После окончания лечения не рекомендуется рутинное проведение посева мазков из зева или RADT, однако, в особых обстоятельствах может быть рассмотрена возможность их проведения (сильная, высокая).
- Не рекомендуется рутинное проведение диагностического исследования или эмпирическое лечение членов семьи пациентов со стрептококковым фарингитом при отсутствии у них соответствующей симптоматики (сильная, умеренная).

Краткий обзор доказательств

После назначения пациенту антибиотиков для лечения стрептококкового фарингита, клинический ответ обычно достигается в течение 24–48 часов от начала терапии. Необходимо отметить, что стрептококковый фарингит, как правило, представляет собой заболевание, заканчивающееся выздоровлением без лечения. Даже без лечения лихорадка и симптомы обычно исчезают в течение нескольких дней после начала заболевания [75–80]. Сохранение симптомов после этого периода говорит либо о развитии гнойных осложнений, либо о том, что ребенок может являться хроническим носителем СГА (а не остро инфицированным) с интеркуррентным внебольничным вирусным фарингитом (см. вопрос V о носителях стрептококка). Следовательно, проведение дополнительного посева обычно не рекомендуется. Дополнительные исследования после курса лечения соответствующими антибиотиками должны проводиться для тех пациентов, которые находятся в группе особенно высокого риска развития ОРЛ или у которых наблюдается рецидив классических симптомов, сходных с фарингитом, вызванным СГА, как описано выше.

Несмотря на отсутствие резистентности у СГА к пенициллину, у 7–37% детей, получавших соответствующий антибиотик для лечения подтвержденного стрептококкового фарингита, в конце терапии мазок из зева дает положительный результат на СГА [81–83]. Считается, что у этих детей лечение не привело к благоприятному исходу. В большинстве случаев эти дети на самом деле являются носителями стрептококка, и проведение дальнейшей антибактериальной терапии им не показано (см. вопрос V о носителях стрептококка).

Контакты с бессимптомными носителями

Бессимптомное носительство СГА часто наблюдается среди лиц, контактировавших с пациентами с фарингитом, вызванным СГА [71–74]. Доля членов семьи, включающая лиц, у которых в последующем развивается фарингит, сопровождающийся наличием клинической симптоматики, вызванный СГА, требующий проведения диагностического исследования и лечения, составляет до одной трети [11]. В исследованиях по изучению роли профилактики развития заболевания среди членов семьи, контактировавших с больным фарингитом, вызванным СГА, с помощью профилактического применения антибиотиков было показано, что профилактическое применение пенициллина не приводит к снижению частоты последующего развития фарингита, вызванного СГА [72, 84, 85], хотя на фоне профилактического применения цефалоспоринов был продемонстрирован небольшой статистически значимый эффект снижения вторичной заболеваемости [84]. Применение антибиотиков может сопровождаться неблагоприятными побочными эффектами, такими как сыпь, диарея и, в редких случаях, анафилаксия, и использование антибиотиков широкого спектра действия без необходимости служит причиной озабоченности, касающейся потенциального распространения устойчивых к антибиотикам микроорганизмов в популяции. Учитывая самоограничивающийся характер фарингита, вызванного СГА, высокую частоту носительства СГА, ограниченную эффективность антибиотикопрофилактики и потенциальную озабоченность по поводу прямых и косвенных рисков, связанных с применением антибиотиков, рутинное исследование или лечение бессимптомных носителей после контакта с пациентами с фарингитом, вызванным СГА, не является оправданным.

Рекомендации по лечению пациентов с фарингитом, вызванным СГА

III. Какие существуют рекомендации по лечению пациентов с диагнозом фарингита, вызванного СГА?

Рекомендации

- Пациенты с острым фарингитом, вызванным СГА, должны получать лечение подходящим антибиотиком в соответствующей дозе с длительностью, которая считается достаточной для эрадикации микроорганизма из глотки (как правило, 10 дней). Основываясь на узком спектре активности, редком возникновении нежелательных реакций и невысокой стоимости, пенициллин или амоксициллин

являются препаратами выбора у пациентов при отсутствии аллергии на них (сильная, высокое).

9. Лечение фарингита, вызванного СГА, у пациентов с аллергией на пенициллин должно включать цефалоспорины первого поколения (при отсутствии анафилаксии) на протяжении 10 дней, 10-дневные курсы клндамицина или кларитромицина или 5-дневный курс азитромицина (сильная, умеренное).

Краткий обзор доказательств

При выборе антибиотика для лечения фарингита, вызванного СГА, необходимо учитывать следующие важные вопросы: эффективность, безопасность, антимикробный спектр (узкий или широкий), режим дозирования, приверженность лечению (т.е. соблюдение предписанного режима) и стоимость. Эти факторы влияют на экономическую эффективность антибактериальной терапии.

Для ряда антибиотиков была продемонстрирована эффективность при лечении фарингита, вызванного СГА (Табл. 2). Они включают пенициллин и его производные (например, ампициллин и амоксициллин), а также многочисленные цефалоспорины, макролиды и клндамицин. Пенициллин, однако, остается препаратом выбора, из-за доказанной эффективности и безопасности, узкого спектра действия и низкой стоимости [51, 52, 86, 87]. Не описано случаев обнаружения пенициллин-резистентных СГА. Амоксициллин часто используют вместо феноксиметилпенициллина для пероральной терапии у маленьких детей с равной эффективностью. Такой выбор, прежде всего, объясняется приятным вкусом суспензии.

В сравнительных клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность применения амоксициллина (50 мг/кг, максимальная доза 1000 мг) один раз в сутки на протяжении 10 дней для лечения фарингита, вызванного СГА [88-92]. Таким образом, препарат широкого спектра действия, применяемый один раз в сутки, обладает некоторыми преимуществами, способствующими улучшению комплаентности, кроме того, у него относительно низкая цена и приятный вкус.

Большинство антибиотиков для приема внутрь обычно необходимо принимать на протяжении 10 дней для достижения максимальной частоты эрадикации СГА. В настоящее время Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) одобрило 5-дневные курсы цефдинира [93, 94], цефподоксима [95, 96] и азитромицина [97] для лечения фарингита, вызванного СГА. Однако недостатком многих исследований, в которых изучались короткие курсы цефалоспоринов, являлось отсутствие строгих критериев для включения в исследование, отсутствие оценки приверженности лечению и серотипических или генотипических различий между инфекциями, при которых лечение было успешным, и новых приобретенных инфекций. Кроме того, спектр этих антибиотиков гораздо шире, чем спектр пенициллина, при этом даже терапия короткими курсами сопровождается большими затратами [89]. Следовательно, использование таких коротких

курсов пероральных цефалоспоринов в настоящее время не имеет преимуществ [51, 89].

Противомикробные препараты для лечения фарингита, вызванного СГА, можно применять перорально или парентерально. Внутримышечное применение бензатин пенициллина является предпочтительным для лечения пациентов, в случае низкой вероятности соблюдения полного 10-дневного курса пероральной терапии.

Применение некоторых противомикробных препаратов не рекомендуется для лечения фарингита, вызванного СГА. Тетрациклины не следует использовать в связи с высокой распространенностью резистентных штаммов. Не следует использовать сульфаниламиды и триметоприм-сульфаметоксазол (ко-тримоксазол), поскольку они не приводят к эрадикации СГА у пациентов с острым фарингитом [98, 99]. «Ранние» фторхинолоны (например, цiproфлоксацин) характеризуются ограниченной активностью в отношении фарингита, вызванного СГА, и не должны использоваться для его лечения [99]. Респираторные фторхинолоны (например, левофлоксацин и моксифлоксацин) проявляют высокую активность *in vitro* в отношении СГА, но характеризуются высокой ценой, неоправданно широким спектром действия и, следовательно, не рекомендуются для рутинного лечения фарингита, вызванного СГА [100].

Для большинства пациентов с аллергией на пенициллин рекомендуется 10-дневный курс перорального приема цефалоспоринов (Табл. 2). Цефалоспорины узкого спектра, такие как цефадроксил или цефалексин, гораздо предпочтительнее цефалоспоринов широкого спектра, таких как цефаклор, цефуоксим, цефиксим, цефдинир и цефподоксим. Большинство пероральных цефалоспоринов широкого спектра действия значительно дороже, чем пенициллин или амоксициллин, для препаратов ранних поколений существует гораздо более высокая вероятность наличия устойчивой к антибиотикам флоры [101, 102]. У некоторых лиц с аллергией на пенициллин (до 10%), наблюдается также аллергия на цефалоспорины, эти препараты не должны использоваться для лечения пациентов с немедленным (анафилактическим) типом гиперчувствительности к пенициллину [103].

Устойчивость к клндамицину среди штаммов СГА в Соединенных Штатах составляет примерно 1%, данный препарат целесообразно применять для лечения лиц с аллергией на пенициллин [104].

Пероральный макролид (эритромицин или кларитромицин) или азалид (азитромицин в дозе 12 мг/кг/день, максимальная доза 500 мг) также целесообразно применять у пациентов с аллергией на пенициллин. Десятидневная терапия показана для всех препаратов, кроме азитромицина, который применяют в течение 5 дней. Лечение эритромицином сопровождается существенно более высокой частотой побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с другими препаратами. Штаммы СГА, устойчивые к этим препаратам, были широко распространены в некоторых регионах мира, что сопровождалось неэффективностью терапии [105]. В последние годы

резистентность к макролидам среди штаммов, выделяемых из зева, в большинстве районов Соединенных Штатов составляет около 5–8% [104]. В одном исследовании было продемонстрировано, что терапия кларитромицином на протяжении 10 дней может быть более эффективна для эрадикации фарингита, вызванного СГА, чем лечение азитромицином в течение 5 дней [82].

Применение сопутствующей терапии для лечения стрептококкового фарингита

IV. Необходимо ли проведение дополнительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ацетаминофеном, аспирином или кортикостероидами у пациентов с фарингитом, вызванным СГА?

Рекомендация

10. Дополнительная терапия может быть полезна при лечении фарингита, вызванного СГА.
- (i) При необходимости, в качестве дополнительного лечения к соответствующему антибиотику, рассматривают назначение обезболивающего/жаропонижающего препарата, например, ацетаминофена или НПВП, для лечения умеренных и тяжелых симптомов или снижения высокой температуры при фарингите, вызванном СГА (сильная, высокое).
 - (ii) Не следует применять аспирин у детей (сильная, умеренное).
 - (iii) Не рекомендуется проведение дополнительной терапии кортикостероидами (слабая, умеренное).

Краткий обзор доказательств

Многочисленные исследования, в том числе рандомизированные, двойные слепые и плацебо-контролируемые, говорят в поддержку пользы применения НПВП, таких как ибупрофен, для уменьшения лихорадки и боли по сравнению с плацебо у детей и взрослых с фарингитом. Не наблюдалось значимых побочных эффектов. В других рандомизированных, двойных слепых и плацебо-контролируемых исследованиях было зарегистрировано значимо более выраженное облегчение боли при использовании ацетаминофена по сравнению с плацебо у детей и взрослых, хотя улучшение симптоматики не всегда было сопоставимо с результатами, полученными при использовании ибупрофена [106–109].

Хотя также было показано, что аспирин облегчает боль у взрослых пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей, мы не рекомендуем использовать аспирин для облегчения боли при фарингите у детей из-за риска развития синдрома Рея.

Результаты, полученные в рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, демонстрируют, что кортикостероиды снижают длительность и тяжесть клинических проявлений заболевания при фарингите, вызванном СГА, у взрослых и детей, хотя фактическое снижение продолжительности боли было минимальным (примерно

5 часов) [110, 111]. Сложно сравнить выраженность эффекта в различных исследованиях из-за различий в препаратах, способу введения и дозировке; методе оценки боли; времени последующего наблюдения; ограничения последующего наблюдения, посредством телефонных контактов [112]. Эффект сопутствующего применения НПВП и ацетаминофена у этих пациентов не ясен. Хотя в опубликованной литературе не было описано очевидных побочных эффектов терапии, не было проведено долгосрочного последующего наблюдения. С учетом эффективности антибактериальных препаратов, самоограничивающегося характера фарингита, вызванного СГА, эффективности системных и некоторых местных анальгетиков для уменьшения симптомов острого фарингита, вызванного СГА, и потенциальных побочных эффектов применения системных стероидов, мы не рекомендуем использование кортикостероидов при лечении данного заболевания.

Для лечения острого фарингита на рынке существуют различные препараты для местного применения. К ним относятся растворы для полоскания, спреи и пастилки. Некоторые содержат местные анестетики, амброксол, лидокаин и бензокаин, которые способны обеспечить временное облегчение симптомов. Пастилки могут быть эффективными, но также они представляют опасность асфиксии у маленьких детей [109]. Недавно был проведен обзор препаратов для местного применения для лечения фарингита у детей и взрослых [113]. Средство, которое широко используется у пациентов, которые могут полоскать горло, — промывание теплой соленой водой — подробно изучено не было.

V. Существует ли вероятность того, что пациент с частыми рецидивами фарингита, вызванного СГА, является хроническим носителем СГА?

Рекомендации

11. Мы рекомендуем врачам, занимающимся лечением пациентов с рецидивирующим фарингитом, при наличии лабораторного подтверждения СГА-этиологии, учитывать возможность наличия более чем 1 эпизода истинного стрептококкового фарингита с небольшим интервалом, однако необходимо учитывать возможность того, что пациент фактически может быть хроническим носителем СГА, а рецидивы инфекции могут иметь вирусную этиологию (сильная, умеренное).
12. Мы считаем, что выявление носителей СГА, как правило, не оправдывает затраченных усилий, кроме того, им, как правило, не требуется проведение антибактериальной терапии, так как маловероятно, что носители СГА будут являться распространителями СГА среди их близкого окружения. Также, для них характерно отсутствие или низкая степень риска развития гнойных или негнойных осложнений (например, ревматической лихорадки) (сильная, умеренное).
13. Мы не рекомендуем проведение тонзиллэктомии для снижения частоты фарингита, вызванного СГА (сильная, высокое).

Краткий обзор доказательств

Поскольку в настоящее время не рекомендуется проведение рутинного исследования после окончания лечения пациентов с острым фарингитом, вызванным СГА, оно должно проводиться только у лиц с рецидивами острого фарингита, возникающими в течение нескольких недель или месяцев после завершения лечения. Если у таких пациентов после окончания курса антибиотикотерапии снова возникают симптомы инфекции и есть положительные результаты посева и/или RADT, то сложившаяся ситуация может быть обусловлена следующими причинами: отсутствие приверженности лечению антимикробным препаратом; у пациента может наблюдаться новый эпизод инфекции СГА, приобретенный при контакте в семье, классе или с другими людьми; пациент может быть хроническим носителем СГА, а данный эпизод инфекции иметь вирусную этиологию [114–116]. Также нельзя полностью исключить вариант, при котором последующие эпизоды фарингита, вызываемые тем же штаммом СГА, вызвавшим первый эпизод инфекции, но вероятность такого развития события является невысокой [114].

Не смотря на то, что у хронических носителей СГА постоянно присутствует в зеве, доказательства наличия иммунологического ответа на его присутствие, в виде повышения титра антистрептококковых антител, отсутствуют [48, 116]. Зимой и весной в регионах с умеренным климатом бессимптомными носителями СГА могут быть до 20% детей школьного возраста. Они могут быть носителями СГА в течение ≥ 6 месяцев, и в течение этого времени переносить эпизоды фарингита вирусной этиологии [115, 117]. При обследовании таких пациентов часто обнаруживаются доказательства присутствия СГА в зеве, и таким образом, они могут быть приняты за пациентов с острым стрептококковым фарингитом. Для лиц, которые были определены как хронические носители СГА, обычно не требуется проведения дальнейшей антибактериальной терапии. Носители, по всей видимости, вряд ли осуществляют передачу микроорганизма при контакте с другими людьми. Считается, что риск развития гнойных, инвазивных или негнойных осложнений (например, острой ревматической лихорадки) очень низкий или отсутствует [48, 114, 116]. Кроме того, гораздо сложнее добиться эрадикации СГА при фарингите у носителей, чем у пациентов с острой стрептококковой инфекцией [81, 116, 117]. Это особенно актуально при применении пенициллина или амоксициллина, а также некоторых других антибактериальных препаратов [114, 116, 117]. Клинические и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что в опубликованных исследованиях, в которых при применении пенициллина или амоксициллина наблюдались относительно частые неудачи в элиминации СГА при фарингите, популяция пациентов, участвовавших в исследовании, скорее всего, была «контаминирована» хроническими носителями [114, 117].

Антибактериальная терапия не показана для большинства носителей хронической стрептококковой инфекции. Однако существуют особые ситуации,

при которых ликвидация носительства желательна: (1) во время вспышки острой ревматической лихорадки, острого постстрептококкового гломерулонефрита или инвазивных инфекций СГА, (2) во время вспышки фарингита, вызванного СГА, в закрытых или частично закрытых сообществах; (3) при наличии острой ревматической лихорадки в семейном или индивидуальном анамнезе, (4) в семье, члены которой проявляют повышенное беспокойство относительно СГА инфекции или (5) при рассмотрении возможности тонзиллэктомии только из-за носительства. Было продемонстрировано, что некоторые схемы лечения антибактериальными препаратами существенно более эффективны, чем лечение пенициллином или амоксициллином для ликвидации хронического носительства стрептококков (Табл. 5).

В повседневной практике часто бывает трудно отличить носительство СГА от интеркуррентных вирусных инфекций у пациентов с острым стрептококковым фарингитом. Полезными могут быть следующие данные: возраст пациента, сезон, местные эпидемиологические характеристики (например, местная распространенность гриппа и/или энтеровирусных заболеваний), а также точный характер представления клинической картины (Табл. 4).

Тем не менее, часто врач не в состоянии отличить стойкое персистирующее носительство от острой инфекции, что приводит к назначению дополнительного курса антибактериальных препаратов. При однократном эпизоде фарингита, при наличии лабораторно подтвержденного СГА, который развивается вскоре после завершения курса соответствующей антибактериальной терапии, целесообразным является лечение любым из препаратов, перечисленных в Таблице 2. Так как приверженность пациента лечению при пероральном приеме антибиотиков часто сомнительна, необходимо рассмотреть возможность внутримышечного применения бензатин пенициллина. При втором эпизоде заболевания у этих лиц отсутствует необходимость проведения дополнительных мазков из зева после второго курса терапии, если у пациента сохраняются или появляются симптомы, или при наличии одного из особых обстоятельств, указанных выше.

Еще более сложная клиническая ситуация касается пациента (как правило, ребенка школьного возраста или подростка), у которого на протяжении нескольких месяцев или лет наблюдалось несколько эпизодов острого фарингита, при которых с помощью посева и/или RADT был выявлен СГА. Вполне вероятно, что большинство таких пациентов являются носителями хронической стрептококковой инфекции, которые переносят повторяющиеся вирусные инфекции. В случае пациентов с частыми отдельными эпизодами заболевания, для того, чтобы дифференцировать носительство от повторяющихся эпизодов острого фарингита, вызванного СГА, используют информацию о точном характере клинической картины заболевания (Табл. 4), клиническом ответе на терапию антибиотиками, наличии или отсутствии СГА при проведении посева мазков из зева, полученных в бессимптомный интервал. Серотипирование или генотипирование штаммов стрепто-

Таблица 5. Схемы лечения хронических носителей стрептококков группы А

Способ применения, препарат	Режим дозирования	Продолжительность	Сила рекомендации, качество ^a	Ссылка
<i>Перорально</i>				
Клиндамицин	20–30 мг/кг/день в 3 дозы (макс. = 300 мг/дозу)	10 дней	Сильная, высокое	[119]
Пенициллин и рифампин	Феноксиметилпенициллин: 50 мг/кг/день в 4 дозы x 10 дней (макс.= 2000 мг/день); рифампин: 20 мг/кг/день в 1 дозу x последние 4 дня лечения (макс.= 600 мг/день)	10 дней	Сильная, высокое	[118]
Амоксициллин-клавулановая кислота	40 мг амоксициллин/кг/день в 3 дозы (макс.= 2000 мг амоксициллина/день)	10 дней	Сильная, умеренное	[120]
<i>Внутримышечно и перорально</i>				
Бензатин пенициллин (внутримышечно) плюс рифампин (перорально)	Бензатин пенициллин: 600 000 ЕД для детей весом <27 кг и 1 200 000 ЕД для детей весом ≥27 кг; рифампин: 20 мг/кг/день в 2 дозах (макс.= 600 мг/день)	Бензатин пенициллин: 1 доза; рифампин: 4 дня	Сильная, высокое	[81]

Сокращение: макс.— максимальное количество.

а. Описание представлено в Таблице 1.

кокков, выделенных из образцов, полученных во время различных эпизодов инфекции у данного пациента, может также помочь при проведении такой дифференцировки, поскольку у носителя персистирует один и тот же штамм СГА. К сожалению, такие исследования могут быть проведены только в специализированных научно-исследовательских лабораториях, и вряд ли будут доступны в обычной практике. Не проводилось определенных контролируемых исследований, касающихся лечения множественных повторяющихся эпизодов острого фарингита, сопровождающегося клинической симптоматикой, с положительными результатами посева у одного и того же лица. Однако сообщалось, что схемы лечения, перечисленные в Таблице 5, характеризуются низкой частотой бактериологических неудач [81, 118–120]. Не рекомендуется проведение продолжительного профилактического лечения антибиотиками, за исключением профилактики рецидивов у пациентов с ОРЛ, у которых развивалась ревматическая лихорадка во время предыдущего эпизода.

Если врач подозревает возможность распространения инфекции по типу «пинг-понга», который объясняет несколько повторяющихся эпизодов инфекции в семье, может быть полезно одновременное взятие мазков из зева у всей семьи и лечение членов семьи с положительными результатами посева или RADT. Не существует убедительных доказательств того, что домашние животные являются резервуарами для СГА или, что они способствуют распространению заболевания в семье.

Вероятность тонзиллэктомии рассматривается в редких случаях у пациентов, у которых частота симптоматических эпизодов не снижается в течение долгого времени, для которых нет альтернативного объяснения рецидивирующего фарингита, вызванного СГА. Однако было продемонстрировано, что тонзиллэктомия полезна только для относительно небольшой группы таких пациентов, и польза, которая ожидается от проведения процедуры, является относительно краткосрочной [121–124].

Будущие исследования

Будущие исследования должны быть направлены на: (1) улучшение методов диагностики острого фарингита, вызванного СГА, и дифференцировки острой инфекции и хронического носительства, (2) разработку более простых и коротких схем лечения острого фарингита, вызванного СГА, и (3) разработку доступной, безопасной и эффективной СГА-вакцины, эффективной в отношении широкого спектра микроорганизмов группы СГА.

Список литературы

1. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2002; 35: 113–25.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–6.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049–51.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336: 995–8.
5. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008; 337: a744.
6. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336: 1106–10.
7. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 851–4.
8. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e 72–112.
9. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics* 1996; 97: 949–54.
10. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA* 2000; 284: 2912–8.
11. Lindbaek M, Francis N, Cannings-John R, Butler CC, Hjortdahl P. Clinical course of suspected viral sore throat in young adults: cohort study. *Scand J Prim Health Care* 2006; 24: 93–7.

12. Wannamaker LW. Perplexity and precision in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1972; 124: 352–8.
13. Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA* 2005; 294: 2315–22.
14. Linder JA, Chan JC, Bates DW. Evaluation and treatment of pharyngitis in primary care practice: the difference between guidelines is largely academic. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1374–9.
15. McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA* 2002; 287: 3096–102.
16. Pfoh E, Wessels MR, Goldmann D, Lee GM. Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 2008; 121: 229–34.
17. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 685–94.
18. Field MJL, Kathleen N. Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington, DC: National Academy Press, 1990: 52–77.
19. Breese BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1977; 131: 514–7.
20. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004; 291: 1587–95.
21. Poses RM, Cebul RD, Collins M, Fager SS. The accuracy of experienced physicians' probability estimates for patients with sore throats implications for decision making. *JAMA* 1985; 254: 925–9.
22. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981; 1: 239–46.
23. Kaplan EL, Top FH Jr, Dudding BA, Wannamaker LW. Diagnosis of streptococcal pharyngitis: differentiation of active infection from the carrier state in the symptomatic child. *J Infect Dis* 1971; 123: 490–501.
24. Hustedt JW, Vazquez M. The changing face of pediatric respiratory tract infections: how human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children. *Yale J Biol Med* 2010; 83: 193–200.
25. Mackenzie A, Fuite LA, Chan FT, et al. Incidence and pathogenicity of *Arcanobacterium haemolyticum* during a 2-year study in Ottawa. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 177–81.
26. Nyman M, Alugupalli KR, Stromberg S, Forsgren A. Antibody response to *Arcanobacterium haemolyticum* infection in humans. *J Infect Dis* 1997; 175: 1515–8.
27. Cimolai N, Elford RW, Bryan L, Anand C, Berger P. Do the betahemolytic non-group A streptococci cause pharyngitis? *Rev Infect Dis* 1988; 10: 587–601.
28. Turner JC, Hayden FG, Lobo MC, Ramirez CE, Murren D. Epidemiologic evidence for Lancefield group C beta-hemolytic streptococci as a cause of exudative pharyngitis in college students. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1–4.
29. Meier FA, Centor RM, Graham L Jr, Dalton HP. Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci. *Arch Intern Med* 1990; 150: 825–9.
30. Gerber MA, Randolph MF, Martin NJ, et al. Community-wide outbreak of group G streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 1991; 87: 598–603.
31. Amess JA, O'Neill W, Giollariabhaigh CN, Dytrych JK. A six-month audit of the isolation of *Fusobacterium necrophorum* from patients with sore throat in a district general hospital. *Br J Biomed Sci* 2007; 64: 63–5.
32. Jensen A, Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Detection of *Fusobacterium necrophorum* subsp. *funduliforme* in tonsillitis in young adults by real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 695–701.
33. Batty A, Wren MW, Gal M. *Fusobacterium necrophorum* as the cause of recurrent sore throat: comparison of isolates from persistent sore throat syndrome and Lemierre's disease. *J Infect* 2005; 51: 299–306.
34. Centor RM, Geiger P, Waites KB. *Fusobacterium necrophorum* bacteremic tonsillitis: 2 cases and a review of the literature. *Anaerobe* 2010; 16: 626–8.
35. Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 622–59.
36. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, Hoffman JR. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134: 506–8.
37. Gerber MA. Diagnosis of pharyngitis: methodology of throat cultures. In: Shulman ST, ed. *Pharyngitis: management in an era of declining rheumatic fever*. New York: Praeger, 1984: 61–72.
38. Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 820–4.
39. Schwartz RH, Gerber MA, McCoy P. Effect of atmosphere of incubation on the isolation of group A streptococci from throat cultures. *J Lab Clin Med* 1985; 106: 88–92.
40. Brien JH, Bass JW. Streptococcal pharyngitis: optimal site for throat culture. *J Pediatr* 1985; 106: 781–3.
41. Kellogg JA. Suitability of throat culture procedures for detection of group A streptococci and as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 165–9.
42. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 106: 870–5.
43. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 571–80.
44. Tanz RR, Gerber MA, Kabat W, Rippe J, Seshadri R, Shulman ST. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics* 2009; 123: 437–44.
45. Johnson DR, Kaplan EL. False-positive rapid antigen detection test results: reduced specificity in the absence of group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Infect Dis* 2001; 183: 1135–7.
46. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA* 1998; 279: 875–7.
47. Shet A, Kaplan EL. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 420–6; quiz 27–30.
48. Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan EL. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 481–90.
49. Wald ER, Green MD, Schwartz B, Barbadora K. A streptococcal score card revisited. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14: 109–11.
50. Kaplan EL. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: an enigma. *J Pediatr* 1980; 97: 337–45.
51. Report of the Committee on Infectious Disease. Pickering LK, editor. 29th Edition, Group A Streptococcal Infections. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012: 668–80.
52. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. 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: 758–64.
53. Wannamaker LW, Rammelkamp CH Jr, Denny FW, et al. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med* 1951; 10: 673–95.
54. Rammelkamp CH Jr. Glomerulonephritis. *Proc Inst Med Chic* 1953; 19: 371–84.
55. Komaroff AL, Pass TM, Aronson MD, et al. The prediction of streptococcal pharyngitis in adults. *J Gen Intern Med* 1986; 1: 1–7.
56. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 205–11.
57. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134: 509–17.
58. Humair JP, Revaz SA, Bovier P, Stalder H. Management of acute pharyngitis in adults: reliability of rapid streptococcal tests and clinical findings. *Arch Intern Med* 2006; 166: 640–4.
59. Boisvert PL, Darrow D, Powers GF, et al. Streptococci in children. *Am J Dis Child* 1942; 64: 516–34.

60. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010; 126: e557–64.
61. Nussinovitch M, Finkelstein Y, Amir J, Varsano I. Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in preschool children aged 3 months to 5 years. *Clin Pediatr (Phila)* 1999; 38: 357–60.
62. Amir J, Shechter Y, Eilam N, Varsano I. Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children younger than 5 years. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 619–22.
63. Rimoin AW, Hamza HS, Vince A, et al. Evaluation of the WHO clinical decision rule for streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1066–70.
64. Tani LY, Veasy LG, Minich LL, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? *Pediatrics* 2003; 112: 1065–8.
65. Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: lessons in the rise and fall of disease. T. Duckett Jones Memorial Lecture. *Circulation* 1985; 72: 1155–62.
66. Ramanan PV, Premkumar S, Ramnath B. Youngest patient with Sydenham's chorea: a case report. *J Indian Med Assoc* 2009; 107: 246, 53.
67. Vinker S, Zohar E, Hoffman R, Elhayany A. Incidence and clinical manifestations of rheumatic fever: a 6 year community-based survey. *Isr Med Assoc J* 2010; 12: 78–81.
68. Paulo LT, Terreri MT, Barbosa CM, Len CA, Hilario MO. [Is rheumatic fever a more severe disease in pre-school children?]. *Acta Reumatol Port* 2009; 34: 66–70.
69. Ramanan PV, Anand K. Post varicella thrombosis. *Indian Pediatr* 2009; 46: 538–9.
70. Ellis NM, Kurahara DK, Vohra H, et al. Priming the immune system for heart disease: a perspective on group A streptococci. *J Infect Dis* 2010; 202: 1059–67.
71. James WE, Badger GF, Dingle JH. A study of illness in a group of Cleveland families. XIX. The epidemiology of the acquisition of group A streptococci and of associated illnesses. *N Engl J Med* 1960; 262: 687–94.
72. Gastanaduy AS, Kaplan EL, Huwe BB, McKay C, Wannamaker LW. Failure of penicillin to eradicate group A streptococci during an outbreak of pharyngitis. *Lancet* 1980; 2: 498–502.
73. Dingle JH, Badger G, Jordan WS Jr. Illness in the home. Cleveland: Case Western Reserve University Press, 1964: 97–119.
74. Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med* 2003; 348: 1256–66.
75. Brink WR, Rammelkamp CH Jr, Denny FW, Wannamaker LW. Effect in penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Am J Med* 1951; 10: 300–8.
76. Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ* 2003; 327: 1324.
77. Middleton DB, D'Amico F, Merenstein JH. Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1988; 113: 1089–94.
78. Peter G, Smith AL. Group A streptococcal infections of the skin and pharynx (second of two parts). *N Engl J Med* 1977; 297: 365–70.
79. Peter G, Smith AL. Group A streptococcal infections of the skin and pharynx (first of two parts). *N Engl J Med* 1977; 297: 311–7.
80. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD000023.
81. Tanz RR, Shulman ST, Barthel MJ, Willert C, Yogev R. Penicillin plus rifampin eradicates pharyngeal carriage of group A streptococci. *J Pediatr* 1985; 106: 876–80.
82. Kaplan EL, Gooch IW, Notario GF, Craft JC. Macrolide therapy of group A streptococcal pharyngitis: 10 days of macrolide therapy (clarithromycin) is more effective in streptococcal eradication than 5 days (azithromycin). *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1798–802.
83. Klein JO. Management of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 572–5.
84. Kikuta H, Shibata M, Nakata S, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for intrafamilial transmission of group A beta-hemolytic streptococci. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 139–41.
85. El Kholy A, Fraser DW, Guirguis N, Wannamaker LW, Plikaytis BD, Zimmerman RA. A controlled study of penicillin therapy of group A streptococcal acquisitions in Egyptian families. *J Infect Dis* 1980; 141: 759–71.
86. No authors listed. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1988; 764: 1–58.
87. Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markowitz M. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1–7.
88. Feder HM Jr, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999; 103: 47–51.
89. Gerber MA, Tanz RR. New approaches to the treatment of group A streptococcal pharyngitis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 51–5.
90. Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 761–7.
91. Lennon DR, Farrell E, Martin DR, Stewart JM. Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 474–8.
92. Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxycillin once a day. *BMJ* 1993; 306: 1170–2.
93. Tack KJ, Hedrick JA, Rothstein E, Nemeth MA, Keyserling C, Pichichero ME. A study of 5-day cefdinir treatment for streptococcal pharyngitis in children. Cefdinir Pediatric Pharyngitis Study Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 45–9.
94. Tack KJ, Henry DC, Gooch WM, Brink DN, Keyserling CH. Fiveday cefdinir treatment for streptococcal pharyngitis. Cefdinir Pharyngitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1073–5.
95. Pichichero ME, Gooch WM, Rodriguez W, et al. Effective shortcourse treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. Ten days of penicillin V vs 5 days or 10 days of cefpodoxime therapy in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 1053–60.
96. Portier H, Chavanet P, Waldner-Combernoux A, et al. Five versus ten days treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled trial comparing cefpodoxime proxetil and phenoxymethyl penicillin. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 59–66.
97. Hooton TM. A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Med* 1991; 91:23S–6S.
98. Gerber MA. Antibiotic resistance in group A streptococci. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 539–51.
99. Coonan KM, Kaplan EL. In vitro susceptibility of recent North American group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 630–5.
100. Wickman PA, Black JA, Moland ES, Thomson KS. In vitro activities of DX-619 and comparison quinolones against gram-positive cocci. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2255–7.
101. Wilcox MH. The tide of antimicrobial resistance and selection. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34(Suppl 3):S6–10.
102. Colodner R, Rock W, Chazan B, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 163–7.
103. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005; 115:1048–57.
104. Tanz RR, Shulman ST, Shortridge VD, et al. Community-based surveillance in the united states of macrolide-resistant pediatric pharyngeal group A streptococci during 3 respiratory disease seasons. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1794–801.
105. Seppala H, Nissinen A, Jarvinen H, et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992; 326: 292–7.
106. Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 593–601.
107. Gehanno P, Dreiser RL, Ionescu E, Gold M, Liu JM. Lowest effective single dose of diclofenac for antipyretic and analgesic effects in acute febrile sore throat. *Clin Drug Investig* 2003; 23: 263–71.
108. Bertin L, Pons G, d'Athys P, et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr* 1991; 119: 811–4.

109. McNally D, Simpson M, Morris C, Shephard A, Goulder M. Rapid relief of acute sore throat with AMC/DCBA throat lozenges: randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 194–207.
110. Olympia RP, Khine H, Avner JR. Effectiveness of oral dexamethasone in the treatment of moderate to severe pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 278–82.
111. Bulloch B, Kabani A, Tenenbein M. Oral dexamethasone for the treatment of pain in children with acute pharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 601–8.
112. Wing A, Villa-Roel C, Yeh B, Eskin B, Buckingham J, Rowe BH. Effectiveness of corticosteroid treatment in acute pharyngitis: a systematic review of the literature. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 476–83.
113. Thomas M, Del Mar C, Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Br J Gen Pract* 2000; 50: 817–20.
114. Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, et al. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999; 104: 911–7.
115. Martin JM, Green M, Barbadora KA, Wald ER. Group A streptococci among school-aged children: clinical characteristics and the carrier state. *Pediatrics* 2004; 114: 1212–9.
116. Kaplan EL, Gastanaduy AS, Huwe BB. The role of the carrier in treatment failures after antibiotic for group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Lab Clin Med* 1981; 98: 326–35.
117. Shulman ST. Streptococcal pharyngitis: diagnostic considerations. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 567–71.
118. Chaudhary S, Bilinsky SA, Hennessy JL, et al. Penicillin V and rifampin for the treatment of group A streptococcal pharyngitis: a randomized trial of 10 days penicillin vs 10 days penicillin with rifampin during the final 4 days of therapy. *J Pediatr* 1985; 106: 481–6.
119. Tanz RR, Poncher JR, Corydon KE, Kabat K, Yogev R, Shulman ST. Clindamycin treatment of chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. *J Pediatr* 1991; 119: 123–8.
120. Kaplan EL, Johnson DR. Eradication of group A streptococci from the upper respiratory tract by amoxicillin with clavulanate after oral penicillin V treatment failure. *J Pediatr* 1988; 113: 400–3.
121. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med* 1984; 310: 674–83.
122. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002; 110: 7–15.
123. Discolo CM, Darrow DH, Koltai PJ. Infectious indications for tonsillectomy. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50: 445–58.
124. Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, et al. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 144: S1–30.
125. Bass JW, Person DA, Chan DS. Twice-daily oral penicillin for treatment of streptococcal pharyngitis: less is best. *Pediatrics* 2000; 105: 423–4.
126. Gerber MA, Spadaccini LJ, Wright LL, Deutsch L, Kaplan EL. Twicedaily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1985; 139: 1145–8.
127. Bass JW, Crast FW, Knowles CR, Onufer CN. Streptococcal pharyngitis in children. A comparison of four treatment schedules with intramuscular penicillin G benzathine. *JAMA* 1976; 235: 1112–6.
128. Stillerman M, Isenberg HD. Streptococcal pharyngitis therapy: comparison of cyclacillin, cephalixin, and potassium penicillin V. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1970; 10: 270–6.
129. Stillerman M, Isenberg HD, Moody M. Streptococcal pharyngitis therapy. Comparison of cephalixin, phenoxymethyl penicillin, and ampicillin. *Am J Dis Child* 1972; 123: 457–61.
130. Disney FA, Dillon H, Blumer JL, et al. Cephalixin and penicillin in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal throat infections. *Am J Dis Child* 1992; 146: 1324–7.
131. Disney FA, Breese BB, Green JL, Talpey WB, Tobin JR. Cephalixin and penicillin therapy of childhood beta-hemolytic streptococcal infections. *Postgrad Med J* 1971; 47(Suppl): 47–51.
132. Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J, Wright LL, Anderson LR, Kaplan EL. Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with cefadroxil. *J Pediatr* 1986; 109: 531–7.
133. Jackson H. Prevention of rheumatic fever. A comparative study of clindamycin palmitate and ampicillin in the treatment of group A beta hemolytic streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)* 1973; 12: 501–3.
134. Kafetzis DA, Liapi G, Tsolia M, et al. Failure to eradicate Group A beta-haemolytic streptococci (GABHS) from the upper respiratory tract after antibiotic treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 67–71.

Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний органов малого таза женщин легкой и средней степени тяжести в амбулаторной гинекологической практике

Е. Ф. Кира, А. М. Маркарян

(Кафедра женских болезней и репродуктивного здоровья института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва. Зав. кафедрой — профессор Е. Ф. Кира)

Согласно современной номенклатуре воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) объединяют группу инфекций верхних отделов репродуктивного тракта женщины, включая эндометрит, сальпингит, оофорит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит или комбинацию перечисленных нозологических форм [6]. ВЗОМТ представляют собой серьезную медико-социальную проблему в связи с сохраняющейся высокой частотой, тяжелыми осложнениями, неблагоприятными непосредственными и отдаленными исходами, включая нарушение репродуктивной функции у молодых женщин. В США каждый год регистрируется приблизительно 1 млн. случаев ВЗОМТ [1].

ВЗОМТ занимают первое место в структуре гинекологических заболеваний (60–65%), что в абсолютных числах составляет до 1 млн. новых случаев инфекции в мире в год и ежегодно приводит к 250 тыс. госпитализаций [5]. По оценке специалистов, ВЗОМТ развиваются у 15–40% женщин с хламидийной инфекцией шейки матки и у 30–80% пациенток с нелеченной гонококковой инфекцией [2]. Наиболее подвержены риску развития данной патологии сексуально активные женщины в возрасте до 25 лет. По данным литературы до 20% женщин, перенесших ВЗОМТ, страдают бесплодием, 18% длительно беспокоят боли в области малого таза, у 9% в последующем развивается внематочная беременность [1]. Затраты системы здравоохранения на лечение острых ВЗОМТ весьма значительны, так недавние оценки показывают, что прямые затраты на лечение этой группы инфекций и их последствий составляют около 2 млрд. долларов США [9].

ВЗОМТ относятся к заболеваниям с полимикробной этиологией. Развитие инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, помимо гонококков и хламидий, связывают с бактериями, являющимися частью нормального влагалищного микробиоценоза (строгие неспорообразующие анаэробы, *Gardnerella vaginalis*, энтеробактерии и *Streptococcus agalactiae*), а также внутриклеточными микроорганизмами (*Mycoplasma genitalium*). Роль *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* в качестве моновозбудителей в настоящее время не доказана [4].

В некоторых более ранних публикациях рекомендовалось для лечения ВЗОМТ использовать клинда-

мицин. Однако позже был установлен низкий уровень чувствительности микроорганизмов к клиндамицину, особенно в группе *Bacteroides fragilis* [8]. Устойчивость к клиндамицину также наблюдали у микроорганизмов, выделенных из нижних половых путей. Среди небеременных женщин с бактериальным вагинозом 17% выделенных штаммов демонстрировали исходную устойчивость к клиндамицину, и этот уровень повышался до 53% после лечения данным препаратом [13].

Раннее начало антибиотикотерапии с использованием препаратов, активных в отношении потенциальных возбудителей, является наиболее значимым фактором, определяющим как исход данного эпизода инфекции, так и ее отдаленные последствия.

В то время как тяжелые случаи ВЗОМТ требуют терапии парентеральными препаратами в условиях стационара, при относительно нетяжелом течении инфекции пациентки могут получать пероральную терапию в амбулаторных условиях. Этиологический полиморфизм, а также раннее начало терапии до получения информации о возбудителях инфекции и спектре их чувствительности обуславливает необходимость комбинированной антибиотикотерапии, включающей несколько препаратов (β -лактамы, тетрациклины, фторхинолоны, макролиды, линкозамиды и нитроимидазолы).

Отечественные и зарубежные руководства по эмпирической терапии ВЗОМТ рекомендуют, чтобы схемы лечения обладали широким спектром противомикробной активности, включающим как возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), так и грамотрицательные бактерии, анаэробы и стрептококки [4].

При выборе антимикробной терапии ВЗОМТ гинекологи должны учитывать возможную устойчивость бактерий к антибиотикам. В свете этого представляют интерес препараты, сочетающие антибиотик и ингибитор β -лактамаз (амоксикаллин+клавулановая кислота, ампициллин+сульбактам). Использование подобных препаратов позволяет решить ряд проблем с устойчивостью возбудителей ВЗОМТ, в том числе и проблему устойчивости анаэробов к клиндамицину. Добавление к амоксициллину ингибитора β -лактамаз увеличивает активность этого средства против анаэробных микроорганизмов, что обеспечивает высокую

эффективность препарата при ВЗОМТ и других инфекциях брюшной полости [12]. Оправдано и включение доксициклина в схемы терапии ВЗОМТ, что позволяет активно воздействовать на хламидии и некоторые другие возбудители [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности использования комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты (Флемоклав Солютаб®) и доксициклина (Юнидокс Солютаб®), назначаемых перорально у пациенток с ВЗОМТ негонококковой этиологии легкой и средней степени тяжести.

Дизайн исследования

Настоящее исследование являлось наблюдательным, проспективным, открытым, несравнительным. Изучаемую когорту составили 37 пациенток с ВЗОМТ легкой или средней степени тяжести, соответствующих критериям включения и не имеющие критериев исключения. Необходимые клинические, лабораторные и инструментальные исследования проводились в объеме, регламентирующимся протоколом исследования, с использованием по показаниям дополнительных методов обследования в соответствии со стандартной практикой ведения больных с указанной нозологией.

Материалы и методы

В амбулаторном отделении клиники женских болезней и репродуктивного здоровья ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России в период с 1.04.2010 г. по 1.05.2011 г. на этапе скрининга было обследовано 52 женщины, которым в соответствии с общепринятыми критериями обследования был выставлен диагноз двустороннего сальпингоофорита легкой ($n=36$) и средней ($n=16$) степени тяжести. На финальный визит явились 37 женщин, которые и составили основную когорту исследуемых. Из них у 26 пациенток установлена легкая степень и у 11 — средняя степень тяжести заболевания. Возраст пациенток колебался от 22 до 39 лет (средний возраст составил $31,4 \pm 2,9$ лет). Общая характеристика обследованных женщин представлена в таблице 1.

Диагноз выставляли на основании обнаружения типичных клинических и лабораторных признаков: умеренный болевой синдром в проекции придатков

матки, повышение температуры тела до $<38^\circ\text{C}$, умеренный лейкоцитоз до $<12 \times 10^9$, умеренное увеличение объема выделений и увеличение в них количества лейкоцитов >20 в поле зрения, нарушение микробиотоза влагалища, выявление *C. trachomatis* и/или *M. genitalium*, а также некоторых других условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), наиболее часто ассоциирующихся с ВЗОМТ.

Лабораторные и инструментальные исследования включали: бактериоскопию отделяемого влагалища и/или цервикального канала, изучение материи, полученного из цервикального канала методом ПЦР (для обнаружения *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *Ureaplasma* spp., вируса простого герпеса-1, 2 типа). При выявлении *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, грибов рода *Candida* пациентки исключались из исследования. Кроме того выполняли общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, УЗИ органов малого таза и брюшной полости трансвагинальным и трансабдоминальным датчиками. У 3 больных диагноз был установлен при диагностической лапароскопии.

В ходе исследования пациентки, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения, получали комбинированную антибактериальную терапию Флемоклавом Солютаб®, который назначали перорально по 875/125 мг 2 раза в день и Юнидоксом Солютаб®, по 100 мг 2 раза в день в течение 10–14 дней. Период последующего наблюдения за пациентками составлял 7 дней после окончания лечения, общая длительность исследования — 3 недели. 4 пациентки, у которых на визите скрининга выявлено инфицирование *C. trachomatis* и/или *M. genitalium*, дополнительно приглашались на визит контроля излеченности через 4 недели после окончания терапии.

Результаты исследования

Из 52-х первично обследованных больных из исследования были исключены 15 женщин: у 3 был диагностирован трихомоноз, у 2 — кандидоз. 10 женщин не прибыли на контрольный визит после окончания терапии. Из оставшихся 37 больных у одной была выявлена *M. genitalium* (2,7%), у троих — *C. trachomatis* (8%). У всех женщин обнаруживали различные УПМ, при этом бактериальный вагиноз диагностирован у 14 больных с ВЗОМТ (37,8%). Из 37 больных 6 женщин использовали оральные контрацептивы (16,2%), 13 —

Таблица 1. Общая характеристика больных, прошедших все визиты исследования ($n=37$)

Признак	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартная ошибка
Возраст (годы)	31,4	22,0	39,0	0,5
Вес (кг)	60,0	27,0	95,0	0,7
Рост (см)	165,0	145,0	180,0	0,4
Менархе (годы)	13,4	10,0	28,0	0,1
Беременность (количество)	1,4	1,4	8,0	0,1
Роды (количество)	0,5	0,0	3,0	0,1
Аборты (количество)	0,7	0,0	5,0	0,1

внутриматочные средства (35,1%), остальные пациентки использовали барьерный (презервативы) или биологический метод контрацепции. У 16 больных (43,2%) на момент обследования была 1-я фаза, у 14 (37,8%) — 2-я фаза и у 7 (19%) — пик менструального цикла.

Из анамнеза было установлено, что ранее ВЗОМТ уже встречались у 19 из 37 больных, хламидиоз перенесли 6 пациенток, бактериальный вагиноз встречался у 29 больных, кандидоз — у 22. Все 37 женщин ранее уже принимали антибиотики: 31 женщина по поводу гинекологических инфекций, 6 — по поводу заболеваний других локализаций.

В результате проведенного лечения полное выздоровление наступило у 31 больной (83,8%), значительное улучшение — у 6 (16,2%). 5 больным были удалены внутриматочные контрацептивы. Гормональную контрацепцию не отменяли. Основные параметры эффективности проведенного лечения представлены в таблице 2.

Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют о высокой эффективности изучаемой схемы антибактериальной терапии ВЗОМТ негемококковой этиологии легкой и средней степени тяжести в амбулаторных условиях. У небольшого числа пациенток после лечения отмечались незначительные боли, легкая диспареуния и несколько повышенное количество влагалищных выделений встречалось у 4 и 5 женщин соответственно. Нормализация температуры тела, количества лейкоцитов крови, полное отсутствие патогенных возбудителей (хламидий и генитальных микоплазм), а также нормализация микрофлоры влагалища наблюдалось у всех больных. Признаки бактериального вагиноза сохранялись после окончания терапии у 4 женщин. Оценивая нежелательные явления (НЯ) на фоне применения комбинации препаратов Флемоклав Солютаб® и Юнидокс Солютаб® необходимо отметить, что у одной пациентки на фоне лечения появился зуд в области наружных половых органов в предпоследний день терапии, что не потребовало отмены лечения. Зуд исчез через один день после прекращения терапии. Других НЯ не отмечено. Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости и благоприятном профиле безопасности изучаемой комбинации антимикробных препаратов.

Заключение

Диагностика и лечение ВЗОМТ и сегодня представляет определенные трудности в повседневной практике гинеколога. ВЗОМТ с этиологической точки зрения представляет собой полимикробную инфекцию. Получены убедительные данные, подтверждающие роль *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, грамотрицательных и анаэробных бактерий в появлении симптомов самой инфекции [3, 7, 11]. Больше половины женщин с острым ВЗОМТ также страдают бактериальным вагинозом (в нашем исследовании — 37,8%), что дает дополнительные аргументы в пользу включения в схему лечения ВЗОМТ препаратов, эффективных против анаэробов [9]. Существует ограниченное число исследований, показывающих преимущества схем лечения с охватом анаэробных организмов. В одном исследовании у 278 женщин с острым эндометритом и слабыми или умеренными симптомами ВЗОМТ были выделены культуры *Gardnerella vaginalis* (30,9%), анаэробные грамотрицательные палочки рода *Prevotella* и *Bacteroides* (21,9%) и анаэробные грамположительные кокки (16%) [13]. У половины женщин был бактериальный вагиноз. Авторы пришли к выводу, что выделение микроорганизмов, связанных с бактериальным вагинозом, часто возникает у женщин с легким или умеренным ВЗОМТ и они рекомендуют, чтобы схема лечения всех женщин с ВЗОМТ включала средства, эффективные против анаэробных организмов. Именно это мнение послужило для нас основанием при выборе схемы лечения, охватывающей большую группу микроорганизмов, включая и те, которые передаются половым путем (хламидии, генитальные микоплазмы).

В последнее десятилетие для лечения острых ВЗОМТ все чаще используются препараты для перорального приема. Последние опубликованные данные демонстрируют все большую приверженность клиницистов к амбулаторному лечению легких, средней тяжести и тяжелых ВЗОМТ. До недавнего времени амоксициллин/клавулановая кислота (в отличие от доксициклина) нечасто использовался в гинекологической практике для лечения ВЗОМТ. В основном этот препарат применяли для лечения респираторных инфекций. В последние годы интерес акушеров-гинекологов к нему значительно возрос по ряду причин, среди которых можно выделить неудовлетворенность клиницистов эффективностью многих антибиотиков, таких как азитромицин, ци-

Таблица 2. Признаки ВЗОМТ до и после проведенного лечения (n=37)

Оцениваемый признак	До лечения	После лечения
Боль в проекции придатков	37	5
Диспареуния	34	5
Патологические бели	21	4
Повышение температуры тела до <38 °C	27	0
Лейкоцитоз до <12×10 ⁹	18	0
Бактериальный вагиноз	14	4
Обнаружение <i>C. trachomatis</i>	3	0
Обнаружение <i>M. genitalium</i>	1	0

профлуксацин, клиндамицин, цефалоспорины 1–2-го поколений и др. при лечении ВЗОМТ. Кроме того, часто назначаемые антибиотики во многом исчерпали «ресурс доверия» микроорганизмов — основных возбудителей тазовых инфекций, к которым выработалась высокая устойчивость.

На сегодняшний день препарат амоксициллин/клавулановая кислота не включен в североамериканские и европейские рекомендации для лечения ВЗОМТ. Однако, в рекомендациях Североамериканских центров по контролю и профилактике инфекционных заболеваний (CDC) 2010 года [10] в качестве рекомендуемого препарата присутствует ампициллин/сульбактам — препарат во многом сходный с амоксициллином/клавулановой кислотой.

Результаты настоящего исследования подтверждают высокую эффективность комбинации Флемоклава Солютаб® и Юнидокса Солютаб® в лечении ВЗОМТ, поскольку данное сочетание позволяет расширить спектр активности антибиотиков и добиться высокой клинической эффективности терапии. Комбинированная терапия, позволяющая воздействовать на большинство потенциальных возбудителей ВЗОМТ, является надёжной профилактикой последующих осложнений, включая бесплодие, внематочную беременность и хронические тазовые боли.

Литература

1. Гинекология. Руководство для врачей под ред. Серова В. Н. и Кира Е. Ф. — М.: «Литтерра», 2008. 720 с.
2. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Рациональная антибиотикотерапия воспалительных заболеваний малого таза. Медицинский совет 2008. URL: www.remedium.ru/drugs/doctor/gynaecology/detail.php?ID=24903.
3. Кира Е. Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье беременных. Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций. Рабочее совещание дерматовенерологов и акушеров-гинекологов. М.: 1999; 22–5.
4. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА, 2012. — 464 с.
5. Рациональная терапия в акушерстве и гинекологии. Под ред. Кулакова В. И., Серова В. Н. М.: «Литтерра», 2007. 720 с.
6. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. Кулакова В. И., Прилепской В. Н., Радзинского В. Е. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2007: 613–9.
7. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов. Методические материалы. Под ред. Серова В. Н. М., 2003. 24 с.
8. Rees E. The treatment of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138 (7 Pt 2): 1042–7.
9. Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S, et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens—a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011 Jan; 52 (2): 163–70.
10. Sexual Transmitted Diseases Treatment Guidelines, CDC 2010. *MMWR* 2010. Vol. 59 N-RR—12.
11. Stamm W.E., Harrison H.R., Alexander E.R., et al. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections by direct immunofluorescence staining of genital secretions. A multicenter trial. *Ann Intern Med* 1984; 101 (5): 638–41.
12. Sweet R.L. Treatment of Acute Pelvic Inflammatory Disease // *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011; 2011: 561909.
13. Walker C. K., Wiesenfeld H.C. Antibiotic therapy for acute pelvic inflammatory disease: the 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines // *Clin Infect Dis*. 2007 Apr 1; 44 Suppl 3: S111–22.

Загадка Леонардо да Винчи

Профессор, д. м. н. Дворецкий Л. И.

*Продолжение (начало в №1 журнала
«Вестник практического врача»)*

Масштабы анатомических исследований Леонардо, опередивших свое время наряду со сделанными им, поразительными по точности изображения рисунками впечатляют современников и позволяют считать именно Леонардо да Винчи анатомом новой формации, который первым начал изучать анатомию с помощью систематических тщательных посмертных исследований при вскрытии трупов. Ведь проводившиеся до Леонардо анатомирования человеческого тела не являлись самостоятельным методом исследования, а скорее лишь наглядно иллюстрировали тексты Галена, который так и не вскрыл ни одного трупа человека. К сожалению, анатомические исследования Леонардо и созданный им уникальный по тем временам иллюстративный материал оказались недоступными в течение долгого времени и не могли быть использованы для дальнейших исследований и преподавания анатомии. По этим же причинам истинный «образ Леонардо-анатома» оставался вплоть до XVIII века неведомым для потомков. Быть может, именно поэтому лавры «отца анатомии» достались Андрею Везалию, упоминание о котором рядом с Леонардо да Винчи нам кажется вполне уместным. С именем А.Везалия (Рис. 4), родившегося в Брюсселе, в семье аптекаря за пять лет до смерти Леонардо, связано становление анатомии как научной дисциплины. А.Везалий изучал медицину в Париже и в Падуе, где получил звание бакалавра, а затем доктора медицины. После того, как в 1537 г. он публично произвел вскрытие, Сенат Венецианской республики назначил 23-летнего Везалия профессором хирургии Университета Падуи с обязательством преподавать анатомию.

Изучая труды Галена, Везалий не был подавлен непрекращаемым авторитетом своего предшественника, но добавил к его учению многого такого, что тот не заметил. Везалий правильно описал скелет человека, его мышцы, (хотя, как оказалось это сделал и прекрасно изобразил Леонардо) и многие другие органы, установил отсутствие в сердечной перегородке отверстия, через которое, согласно учению Галена, кровь должна была проникать из правого желудочка в левый, описал клапаны сердца, создав тем самым предпосылки для обоснования кругового движения крови и открытия системы кровообращения У. Гарвеем. В 1543 году в Базеле вышел в свет его главный труд «О строении человеческого тела», в котором он обобщил



Рисунок 4. Андрей Везалий (1514–1564)

достижения анатомии предыдущих столетий и собственные данные, полученные в результате многочисленных вскрытий. Текст сопровождали 250 блестяще выполненных Й. С. ван Калькаром рисунков. Примечательно, что в своем труде Везалий применил принцип многопроекционного представления частей тела человека, которое было впервые воспроизведено Леонардо и использовано в дальнейшем другими анатомами. Свой монументальный труд Везалий посвятил Карлу V, который вскоре предложил ему занять пост придворного врача, на что Везалий дал свое согласие и покинул университет.

После отъезда Везалия из Падуи университетскую кафедру занял известный анатом и врач Габриэль Фаллопий (Рис. 5) продолживший анатомические исследования по методу Везалия и издавший в 1561 году свое сочинение «Анатомические наблюдения». Г. Фаллопий описал, в частности, полукружные каналы, клиновидные пазухи, тройничный, слуховой и языкоглоточный нервы, канал лицевого нерва, а также маточные трубы, называемые в его честь фаллопиевыми. С фаллопиевыми трубами у медиков ассоциируется прежде всего имя этого выдающегося анатома. Указывая на некоторые ошибки в анатомических со-

чинениях Везалия, Фаллопий всегда признавал превосходство этого «божественного князя анатомов», «восхитительного врача».

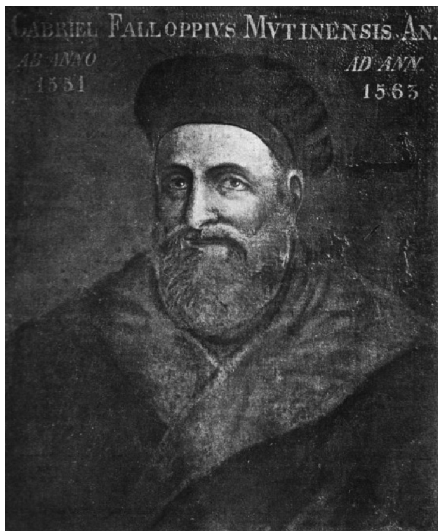


Рисунок 5. Габриель Фаллопий (1523–1562)

После переезда двора в Мадрид и отречения Карла V в пользу своего сына Филиппа II А. Везалий продолжал оставаться придворным врачом, однако анатомических исследований ему проводить не удавалось. Исследование скальпелем трупа человека считалось в Испании кощунством. «Я не мог прикоснуться рукой даже к сухому черепу и тем менее возможности я имел производить вскрытия», — вспоминал анатом. Не раз Везалий просил Филиппа II отпустить его на родину, где он мог бы продолжить занятия анатомическими исследованиями. Получив отказ, он дал обещание в случае выполнения королем его просьбы совершить паломничество в Палестину. Существует предположение, что как-то Везалий по ошибке вскрыл тело живого человека (при публичной демонстрации вскрытия ассистент якобы заметил сокращение сердечной мышцы) и должен был искупить этот грех паломничеством. После возвращения из паломничества Венецианский Сенат предложил Везалию занять свою прежнюю кафедру в университете Падуи, которая освободилась после смерти Фаллопия. Однако на обратном пути из Иерусалима Везалий внезапно заболел и умер.

Со смертью Везалия и Фаллопия завершилась блестящая эпоха целой плеяды анатомов Падуанского университета, заложивших фундамент научной анатомии и ставших как бы продолжателями дела Леонардо да Винчи, с исследованиями которого ни Везалий, ни Фаллопий скорее всего не были знакомы. Ведь, как уже упоминалось, анатомические рисунки Леонардо оставались практически неизвестными для современников, поскольку он не публиковал своих произведений. Сделанные им рисунки находились долгое время невостребованными главным образом в Виндзорском собрании. А желание Леонардо написать «Трактат по анатомии» так и осталось нереализованным.

Мона Лиза. Интрига сохраняется

Говоря о Леонардо, как о художнике, никак нельзя не коснуться темы знаменитой «Моны Лизы», называемой также «Джокондой», с которой прежде всего ассоциируется у большинства имя Леонардо да Винчи. В искусстве есть немало картин, окутанных тайной, но наверное, ни одно из произведений живописи не вызывало интереса у исследователей, пытающихся разгадать тайну Моны Лизы. Практически ежегодно различные группы ученых открывают все новые и новые факты, касающиеся этого шедевра. Портрет получил всемирную славу не только из-за качества работы Леонардо, которое впечатляет художников-любителей и профессионалов. «Мона Лиза» ещё долго была бы известна только тонким знатокам изобразительного искусства, если бы не исключительная история картины, которая сделала ее всемирно известной.

С начала шестнадцатого столетия картина, приобретенная Франциском I оставалась после его смерти в королевской коллекции. С 1793 картина была помещена в Центральном Музее Искусств в Лувре и всегда оставалась в нем, как одно из достояний национальной коллекции. Она изучалась историками, часто копировалась живописцами, но 21 августа 1911 года была похищена. Несмотря на тщательный полицейский допрос многих подозреваемых, в том числе поэта Гийома Аполлинера, призывавшего в тот день сжечь весь Лувр, картину разыскивали долго и безуспешно, решив уже что она погибла. На ее место повесили картину кисти самого Рафаэля, но почему-то этот, всего навсего «обыкновенный шедевр», никого не устраивал. Наконец, «Мона Лиза» все-таки была найдена в тайнике под кроватью у бедного итальянского эмигранта, живописца, Винченцо Перуджа, пожелавшего во что бы то ни стало вернуть произведение Леонардо на Родину. Реставраторы осмотрели ее и обработали, после чего Джоконда заняла свое прежнее место в Лувре, чтобы вновь покорять своей интригующей улыбкой, которая, как язвительно заметил писатель Теофиль Готье, стала насмешливой и даже торжествующей. После этого были попытки вандалов уничтожить картину. Так, в 1956 году боливиец Уго Унгаза Виллегас запустил в портрет камнем и повредил левый локоть красавицы. На протяжении этого времени Мона Лиза не сходила с обложек газет и журналов всего мира. В двадцатом столетии картина почти не покидала Лувр. Лишь в 1963 году побывала в США, а 1974 — в Японии. Поездки только закрепили ее успех и славу. Некоторые люди приравнивают «Джоконду» к иконе. В наше время картина Леонардо да Винчи находится в Лувре за пуленепробиваемым стеклом. Сегодня она является самой известной картиной в истории мирового искусства. Ежегодно расположенный в Лувре киоск продает 330 тыс. репродукций «Моны Лизы». Картина находится в музее на особом положении. Во время ее переноса в новый зал даже не вставал вопрос о том, чтобы провести реставрацию картины и смыть с нее «пыль веков». В Лувре существует полный запрет на прикосновение к поверхности полотна, что выделяет ее из всех других 6 тыс. картин, входящих в коллекцию самой большой галереи мира. Тех, кто впервые

видит полотно, чаще всего поражает его небольшой размер. Чтобы компенсировать это, дирекция Лувра разместила напротив «Моны Лизы» самую большую картину из коллекции музея — «Брак в Кане» Веронезе, размером почти 10×7 м.

Однако загадки знаменитой картины, оставленные нам Леонардо продолжают оставаться не разгаданными. Как это не покажется неожиданным, но основная интрига заключается в том, кто изображен на портрете? Все были так поглощены и заворожены таинственной улыбкой, что мало кто оспаривал личность изображенной на картине женщины. Несколько веков считали, что Леонардо изобразил 25-летнюю Лизу Герардини — жену флорентийского магната Франческо дель Джокондо. Именно из-за фамилии мужа картина известна под двумя названиями — «Мона (Мадонна) Лиза» и «Джоконда» (Радостная, Играющая). До сих пор во многих альбомах и справочниках портрет имеет двойное название — «Джоконда. Мона Лиза». Именно так считал Дж. Вазари, составивший жизнеописание многих великих художников и скульпторов Возрождения, в том числе и Леонардо да Винчи. Под гипнозом авторитета Дж. Вазари, которому, кстати, исполнилось всего восемь лет в год смерти Леонардо долгое время находились многие искусствоведы. Мало у кого возникали сомнения относительно личности портретируемой женщины. Между тем, есть основания считать, что на картине изображена другая женщина (а может быть вовсе и не женщина!).

Если считать, что на картине изображена жена Франческо дель Джокондо, то, во-первых, остается необъяснимой траурная вуаль, которую носили вдовы, хотя известно, что Франческо дель Джокондо, по которому она могла бы надеть вуаль, прожил долгую жизнь. К тому же известно, что Лиза овдовела только в 1528 году — спустя 21 год после того, как ее писал Леонардо! Неужто авторитет Дж. Вазари затмил вдовью траурную вуаль? Не могли же ее не заметить на голове изображенной женщины. А если уж заметили, то должны были бы объяснить ее происхождение. К тому же, в 1503 году, когда была начата работа над портретом Лизы Джокондо, ей было всего 24 года. А на холсте в Лувре изображена более зрелая женщина. Да и нет в портрете ничего божественного, как показалось Вазари. Скорее некое ехидство и рок. Кроме того, возникает вопрос, почему Леонардо не отдал картину самому заказчику, а держал ее у себя около 10 лет, увезя во Францию в 1516 году. И даже, когда годом позже король Франциск I заплатил за картину колоссальную по тем временам сумму — 4000 флоринов, картина ему не досталась, а попала к королю лишь после смерти Леонардо.

Исследуя документы флорентийских архивов, итальянский ученый Джузеппе Палланти пришел к выводу, что Лиза Герардини и семья Леонардо да Винчи жили в соседних домах, расположенных на одной улице Гибеллини напротив друг друга. Благодаря Палланти стали известны место и дата смерти Лизы Герардини: она умерла 15 июля 1542 года в возрасте 63 лет и похоронена во Флоренции, на кладбище монастыря Святой Урсулы, в котором провела последние годы своей жизни, пережив смерть супруга и будучи тяжело больной. В документах также сказано, что в ее

похоронах принимал участие весь церковный приход, что свидетельствует о ее известности.

Однако, другой знаток творчества Леонардо, Алессандро Вещози, назвал доводы своего флорентийского коллеги неубедительными. Тем не менее, он выразил надежду, что теперь, когда известно место захоронения Моны Лизы, будут обнаружены и ее останки, по которым можно установить внешность этой женщины.

Так кто же все-таки изображен на картине и кому принадлежит эта улыбка? А может быть существуют две разные картины кисти Леонардо да Винчи, две Моны Лизы? Действительно, возникла версия относительно того, что картина знаменитого флорентийца, находящаяся в Лувре имеет своего двойника. Сторонники этой версии ссылаются на тот факт, что современники Леонардо, описывая «Джоконду», отмечали, что она не была закончена.

Об этом говорится и в книге «Жизнь художников» того же Дж. Вазари, который сообщает, что Леонардо работал над «Моной Лизой» 4 года, но так и не завершил ее. Кстати, Алессандро Вещози, директор музея Леонардо и большой знаток его творчества, пытается объяснить причину незавершенности знаменитого шедевра. Он утверждает, что у художника была парализована правая рука, ссылаясь на неизвестный ранее портрет Леонардо с забинтованной правой рукой. Портрет принадлежит кисти неизвестного художника XVI века из Ломбардии. Лицо на портрете похоже на автопортрет Леонардо, датированный 1512–1517 годами. Вещози утверждает, что частичный паралич правой стороны не отразился на способности делать наброски левой рукой. «Вероятно, это не давало ему возможности стоять за мольбертом и держать палитру — однако у него остались силы рисовать сидя», — предполагает Вещози.

Незаконченность «Моны Лизы» также оставляет сомнения относительно луврского портрета и изображенной на нем женщины. Ведь находящаяся в Лувре картина полностью закончена. Есть еще свидетельство не кого-нибудь, а самого Рафаэля, который в 1504 г. видел «Джоконду» в мастерской Леонардо и оставил набросок картины. На этом наброске по обе стороны от женщины расположены греческие колонны, в то время как на луврской «Джоконде» их нет. Кроме того, сохранились сведения, что картина, которую видели Рафаэль и Вазари, была большего размера. Все это позволяет ряду источников утверждать, что Леонардо да Винчи передал заказчику — флорентийскому торговцу Франческо дель Джокондо именно свою незаконченную картину, которая на протяжении веков находилась в собственности семьи. В дальнейшем неизведанными путями эта подлинная «Джоконда» — изображение жены Франческо дель Джокондо, и, возможно, тайной любви Леонардо, находилась до 1862 г. в Лондоне, пока не была куплена синдикатом швейцарских банкиров. В последующем лондонская картина, известная также как «Айуорская Мона Лиза», была случайно куплена известным британским антикваром в 1914 г. на вещевом рынке английского города Бас всего за несколько гиней. Полотно полностью отвечает рассказам современников

о картине Леонардо да Винчи, включая указанные Рафаэлем греческие колонны. Но в таком случае, что же за картина находится в Лувре? При ответе на этот вопрос есть достаточно оснований предполагать, что существуют две картины кисти Леонардо да Винчи – «Джоконда» и «Мона Лиза». Одну картину (незаконченную) Леонардо, по-видимому, все-таки передал заказчику, а другую – привез с собой во Францию.

Итак, в Лувре скорее всего находится «Мона Лиза», не имеющая отношения к Лизе Герардини – жене флорентийца Франческо дель Джокондо, а та самая, незаконченная «Джоконда» скорее всего тайно пребывает в какой-нибудь частной коллекции. Разумеется, никто, кроме некоторых искусствоведов-эксцентриков, не оспаривает принадлежность луврской «Моны Лизы» кисти Леонардо да Винчи.

Однако, проницательный и еще не окончательно запутанный читатель может спросить, а действительно ли был написан портрет Моны Лизы, той самой Лизы Герардини, жены флорентийского магната и, если да, то где он находится сейчас? Ее портрет действительно был написан и, по версиям М. Гуковского и Н. Нариньяни, находится сейчас не где-нибудь, а в... Государственном Эрмитаже Санкт-Петербурга. Действительно, в «Эрмитаже» хранится картина под названием «Коломбина». На ней изображена молодая цветущая женщина с полуобнаженной грудью. Картина была приобретена для Петербургского Эрмитажа в 1850 году при распродаже собрания нидерландского короля Вильгельма под каталожным именем «Винчи (Леонардо). Коломбина». В 1769 году в каталоге аукциона в Париже этот портрет был назван произведением Леонардо да Винчи «Джоконда». Как раз ему Вазари и приписывал удивительную прелесть и божественный облик! Картина «Коломбина» с изображением молодой и красивой женщины в костюме Флоры вполне соответствует описанию Вазари (Рис. 6). Но под влиянием всеобщей путаницы эту картину приписали ученику Леонардо – Франческо Мельци. По-видимому, по мере удаления от реальных событий кто-то невнимательно читал Вазари и представил себе, что так увлеченно автор мог писать только о главном творении Леонардо, которым к тому времени в общественном сознании стал портрет дамы с вуалью, под которым, уже ближе к нашему времени появилась табличка с надписью «Джоконда».

Вот теперь стоит привести описание портрета Моны Лизы, сделанное Дж. Вазари: «Изображение это давало возможность всякому, кто хотел постичь, насколько искусство способно подражать природе, легко в этом убедиться, ибо в нем были переданы все мельчайшие подробности, какие только доступны тонкостям живописи. Действительно, в этом лице глаза обладали тем блеском и той влажностью, какие мы видим в живом человеке, а вокруг них была сизая красноватость и те волоски, передать которые невозможно без владения величайшими тонкостями живописи. Ресницы же благодаря тому, что было показано, как волоски их вырастают на теле, где гуще, а где реже, и как они располагаются вокруг глаза в соответствии с порами кожи, не могли быть изображены более натурально. Нос, со всей красотой своих розоватых и неж-



Рисунок 6. Леонардо да Винчи? Ф. Мельци? Коломбина. Государственный Эрмитаж

ных отверстий, имел вид живого. Рот, с его особым разрезом и своими концами, соединенными алостью губ, в сочетании с инкарнатом лица, поистине казался не красками, а живой плотью. А всякий, кто внимательнейшим образом вглядывался в дужку шеи, видел в ней биение пульса, и действительно, можно сказать, что она была написана так, чтобы заставить содрогнуться и испугать всякого самонадеянного художника, кто бы он ни был. Прибег он также и к следующей уловке: так как мадонна Лиза была очень красива, то во время писания портрета он держал при ней певцов, музыкантов и постоянно шутов, поддерживавших в ней веселость, чтобы избежать той унылости, которую живопись обычно придает портретам, тогда как в этом портрете Леонардо была улыбка, настолько приятная, что он казался чем-то скорее божественным, чем человеческим, и почитался произведением чудесным, ибо сама жизнь не могла быть иной».

Скорее всего, именно этот портрет произвел такое неизгладимое впечатление на Вазари. И вовсе ничего рокового не наблюдается в этой картине, которая, по-видимому, единственная имеет все основания называться «Джоконда. Мона Лиза». Так неужели настоящая «Мона Лиза» находится в Эрмитаже?

Однако, если версию о существовании двух портретов, написанных Леонардо можно принять, то остается по-прежнему неясным, кто же изображен на луврском портрете? Здесь гораздо больше разных спекуляций, которые мы и хотим предложить на суд читателя.

В 1925 году А. Вентури предположил, что на портрете изображена герцогиня Констанца д'Авалос – вдова Федерико дель Бальцо, другая любовница Джулиано Медичи. Основанием этой гипотезы является сонет поэта Энео Ирпино, в котором упоминается ее портрет работы Леонардо. Других подтверждений у этой версии нет. Согласно другой версии, моделью для картины могла стать весьма известная в то время куртизанка, представительница все той же миланской династии герцогиня Катерина Сфорцо. Недаром кар-

тину Леонардо еще до ее «официального поименования» в королевском реестре в 1625 году походя называли «Портретом куртизанки». На момент написания картины ей исполнилось уже 40 лет, что приблизительно может соответствовать возрасту изображенной на «луврском» портрете женщины. Герцогиня была незаконнорожденной дочерью правителя Милана - легендарного героя итальянского Возрождения герцога Сфорца и скандально прославилась своей распущенностью: с 15 лет она трижды была замужем и родила 11 детей. Умерла герцогиня в 1509 году, спустя шесть лет после начала работы Леонардо над картиной. Версия эта подкрепляется портретом двадцатипятилетней герцогини удивительно похожей на Мону Лизу. Но более важным свидетельством принадлежности героини портрета является тот факт, что на ее одежде — на верхнем вырезе платья — помещена эмблема миланского дома Висконти-Сфорца. И помещена не случайно: Леонардо да Винчи делает тем самым намек на то, кто же изображен на портрете. Этими же знаками Леонардо украсил потолок миланского замка семейства Сфорца (Castello Sforzesco).

А вот еще одна, пожалуй, самая неожиданная версия — на картине изображен мужчина. По некоторым сведениям, для создания своего шедевра Леонардо да Винчи далеко не ходил, а просто написал автопортрет в женской одежде. Эту версию сложно отвергнуть, поскольку имеется очевидная схожесть между Джокондой и более поздним автопортретом мастера. Кстати, подобная улыбка была присуща самому Леонардо. Об этом свидетельствует картина его учителя Вероккио «Товия с рыбой», при написании которой моделью архангела Михаила послужил Леонардо. Более того, это сходство подтвердил компьютерный анализ основных антропометрических показателей. Компьютерное сравнение картины с известным автопортретом красным карандашом, хранящимся в Турине, не опровергло это предположение. Определенное сходство действительно имеется, однако этого совершенно недостаточно для каких-то дальнейших выводов. Кстати, Леонардо говорил, что многие живописцы, кого бы ни изображали, портретируют самих себя. Хотя это утверждение было укором другим, но оно вполне могло в определенной мере коснуться и его самого. Некоторые собственные черты живописца могли объединиться с чертами модели, тем более, что он заканчивал работу над портретом в ее отсутствие. Скорее всего, именно это и заметил компьютер (Рис. 7).

Наконец, некоторые ученые утверждают, что моделью для картины послужил ученик и помощник да Винчи Джиакомо Джакомо, который находился рядом с ним в течение 26 лет и, возможно, был его любовником. В пользу этой версии приводят тот факт, что Леонардо, якобы оставил эту картину ему в наследство, когда скончался в 1519 году.

Неясность происхождения изображенной на портрете женщины лишь способствовала и умножала известность картины, сохраняя интригу и рождая новые и новые версии у многих исследователей творчества Леонардо. В 1957 году К.Педретти выдвинул новую гипотезу: луврский портрет изображает вдову Джованни Антонио Брандано по имени Пачифика,

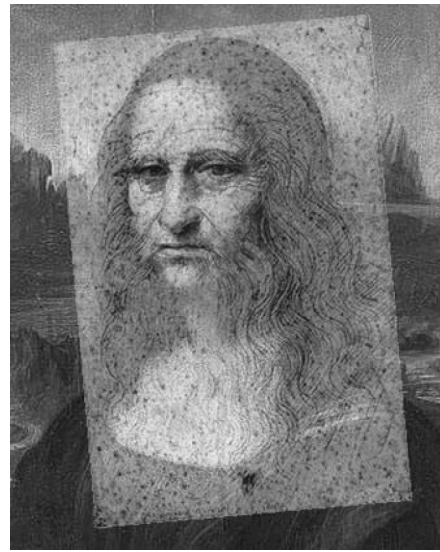


Рисунок 7. Компьютерное сходство Моны Лизы и автопортрета Леонардо

которая также была любовницей Джулиано Медичи и родила ему сына Ипполито в 1511 г. Именно эта версия вызвала новый прилив в исследования наследия великого флорентийца. В то же время эта версия представляется наиболее верной, так как она подтверждается не только документами, но и сутью дополнительных обстоятельств, на которых остановимся ниже. Согласно имеющимся сведениям, один из Медичи (Джулиано) пригласил в Рим Леонардо, когда тому исполнилось 61 год для написания портрета своей возлюбленной синьоры Пачифики Брандано - вдовы испанского дворянина. Картина писалась долго, она поражала зрителя необыкновенной тщательностью отделки всех деталей, особенно лица и глаз. Пачифика на картине была как живая, что изумляло зрителей. Правда у некоторых нередко возникало чувство страха, им казалось, что вместо женщины на картине может возникнуть чудовище, какая-нибудь морская сирена, а то и еще что-нибудь похуже. Да и сам «лунный пейзаж» за ее спиной навевал что-то таинственное. Знаменитой с косиной улыбке Пачифики будет суждено долгие годы завораживать, тревожить и звать зрителя, как бы вынуждая его вступить в телепатическую связь со своим изображением. Пачифика обладала роковой аурой и судьба людей, приближающихся к ней, часто оказывалась трагической. Сын Пачифики от Джулиано, Ипполито был отравлен и скончался молодым. Сам Джулиано Медичи не захотел взять в жены свою любовницу, а вскоре после женитьбы на другой (французской принцессе Филиberte Савойской) умер от чахотки. Чтобы не огорчать невесту изображением своей недавней возлюбленной, он оставил портрет Леонардо для внесения изменений в картину, которая, с точки зрения любого стороннего наблюдателя являлась совершенно законченной. Но какая-то сила заставляла Леонардо продолжать работу, хотя на него нередко накатывалась усталость и апатия, ранее никогда ему незнакомые. Здоровье Леонардо за время работы над портретом Пачифики неожиданно значительно ухудшилось. Правая рука его тряслась

сильнее и сильнее, в связи с чем работать становилось все трудней. Леонардо казалось, что утрата здоровья настигла его так же неожиданно, как погибали сами Медичи. «Медичи меня создали и разрушили» — заметил в дневнике Леонардо, сокрушаясь по поводу резко ухудшившегося здоровья. Однако, как утверждают склонные к мистике люди, именно Пачифика явилась причиной быстрого угасания великого мастера. Может быть, Джулиано отдал картину Леонардо, чувствуя ее страшную силу, а может быть, хотел компенсировать Леонардо утрату здоровья и прогрессирующее старение

Н. В. Гоголь в повести «Портрет» упоминает о портрете Леонардо да Винчи, над которым великий мастер трудился несколько лет и все еще считал неоконченным, хотя его современники почитали эту картину за совершеннейшее и окончательнейшее произведение искусства. Нет никаких сомнений, что Гоголь имеет в виду знаменитую «Джоконду», хотя и не называет ее. Но в связи с чем понадобилось русскому писателю вспоминать Леонардо да Винчи? Может быть, Гоголь разгадал роковую сущность «Джоконды» и свою догадку закодировал повестью «Портрет», боясь быть непонятым современниками? А может быть, что ростовщик Гоголя и Пачифика Леонардо представляют в определенном смысле одно лицо. В то же время, наряду с Пачификой существует целый список «претендентов на роль Моны Лизы». Как считает немецкая исследовательница Майке Фогт-Люэрссен, из всего списка только Изабелла Арагонская могла иметь на это законное право. Более того, по сведениям той же Фогт-Люэрссен, Изабелла Арагонская и Леонардо да Винчи в 1497 году вступили в тайный брак, от которого появилась на свет дочь Джованна. Так что у Леонардо был повод изобразить свою супругу и не расставаться с ее портретом до конца своих дней, особенно в годы разлуки, когда ему пришлось навсегда уехать во Францию. Но кто бы не был изображен на этой картине именно ее Леонардо привез с собой во Францию в 1516 году и держал ее у себя в поместье под городом Амбуаз вплоть до конца жизни. После смерти Леонардо картина попала в коллекцию короля Франциска I.

Долгое время зрителей и ученых привлекала таинственная улыбка изображенной, являющейся основной интригой картины. Каких только не было спеку-

лятивных версий! Один высказал предположение, что это улыбка беременной, которая ощущает шевеление плода. Другой же считает, что женщина улыбается своему возлюбленному ...Леонардо. Загадка улыбки Моны Лизы веками интриговала не только любителей живописи, но и экспертов-физиономистов, которые долгое время также боролись над загадкой этой улыбки. Была создана специальная компьютерная программа, которая анализирует главные черты лица, в частности изгиб губ и морщинки вокруг глаз, потом оценивает лицо по шести главным группам эмоций. С помощью такой программы было установлено, что Мона Лиза на картине Леонардо да Винчи была на 83% счастливой, на 9% — испытывающей чувство отвращения, на 6% — полной страха и на 2% — злой. Кроме того, «установлено», что Мона Лиза была изображена после рождения второго ребенка. Уместно напомнить, что «Мона Лиза» создавалась в то время, когда Леонардо был до такой степени поглощен изучением строения женского организма, анатомией и проблемами, связанными с деторождением, что разделить его художественные и научные интересы практически невозможно. В эти годы он зарисовал человеческий эмбрион в матке и создал последнюю из нескольких версий картины Леда на сюжет античного мифа о рождении Кастора и Поллукса от соединения смертной девушки Леда и Зевса, принявшего образ лебедя. Некоторые специалисты в области живописи считают, что разгадка тайны улыбки совсем проста — у женщины просто сбиты брови. Если их подрисовать, то пропадет и весь ее неповторимый образ. Профессор Маргарет Ливингстон из Гарвардского университета утверждает, что Леонардо использовал в своей картине законы человеческой физиологии. Есть два вида зрения: прямое и периферическое. Прямое хорошо воспринимает детали и хуже — тени. Так вот, по мнению ученой, улыбка Моны Лизы видна лишь, если смотреть не на губы, а на другие детали ее лица: «Ускользающий характер улыбки Моны Лизы можно объяснить тем, что она почти вся расположена в низкочастотном диапазоне света и хорошо воспринимается только периферическим зрением» — пишет исследователь.

Пристальное внимание к шедевру Леонардо не только художников, искусствоведов, но и медиков

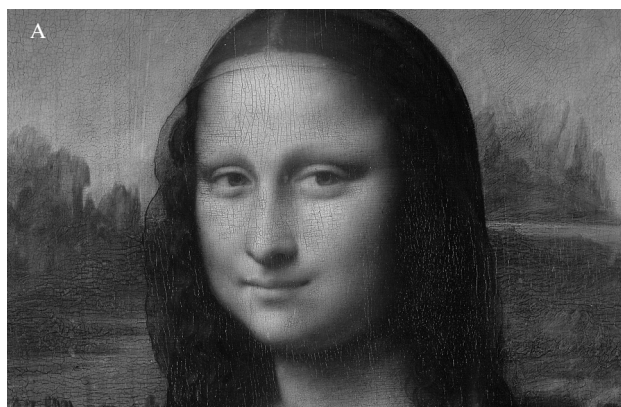


Рисунок 8. Ксантеллазма верхнего века у Моны Лизы. А — фрагмент картины, Б — увеличенный фрагмент

позволило установить еще одну весьма интересную деталь у изображенной на картине женщины, которая не могла ускользнуть от всевидящего ока Леонардо да Винчи. Портрет Мадоны Лизы оказался клинической иллюстрацией одной серьезной патологии, а сам автор стал возможно первым, кто представил «визуальное описание» данного заболевания. О чем же идет речь? — оживятся врачи и ученые-медики. Тщательное изучение портрета позволило обнаружить на внутренней части левого верхнего века Мадонны Лизы желтоватое пятно (Рис. 8), а на коже тыльной стороны правой кисти в области указательного пальца узловатое образование длиной около 3 см (Рис. 9).



Рисунок 9. Узловые образования (сухожильная ксантома) в области указательного пальца Моны Лизы

Опубликованная в 1974 году фотография в инфракрасном свете свидетельствовала, что это желтое пятно на коже верхнего века было изображено именно при написании картины, а не является результатом последующих изменений красок на полотне. Значит, Леонардо изобразил то изменение, которое он увидел у женщины и не считал нужным его дезавуировать. Подобные кожные пятна в последующем получили название ксантеллазм, встречающиеся у лиц, страдающих гиперлипидемией (повышенным содержанием в крови холестерина, который откладывается в коже, в других тканях (сухожилиях), а главное — в сосудах). Высокий уровень холестерина в крови приводит к раннему развитию атеросклероза, прежде всего коронарных сосудов, частому развитию инфаркта миокарда и смерти в раннем возрасте. Кстати, по некоторым сведениям, мадонна Лиза умерла в возрасте 37 лет. Таким образом, Леонардо да Винчи, сам того не подозревая, первый изобразил пациентку, страдающую гиперхолестеринемией. Через полтора года, в 1663 году Франс Хальс создает портрет старой женщины с наличием классических сухожильных ксантом кисти (Рис. 10). И только более, чем через 300 лет, в 1852 году Addison описал больную с ксантомами, а в 1873 году Fagge представил клиническое описание случая ксантоматоза с наличием сердечно-сосудистой патологии.



Рисунок 10. Ф.Хальс. Портрет пожилой женщины. Фрагмент.

Но, оказывается, Леонардо и здесь опередил исследователей сосудистой патологии и, пожалуй, первым обнаружил выраженное поражение коронарных сосудов сердца атеросклерозом и кальцинозом — основной причины развития инфаркта миокарда. Начиная с 1510 года он усиленно занимался анатомией, работая по ночам в госпитале над трупами. Интерес Леонардо привлекала кровеносная система. «Я вскрыл более десяти человеческих тел, — помнил он в своей записной книжке, — удалил все остальные части, все мясо, которое было на венах, притом так, что совсем не появлялась кровь, разве что кровоточили чуть-чуть капиллярные сосуды». Однажды ему пришлось вскрывать труп старика, умершего «тихой смертью». Оказалось, что все сосуды скончавшегося человека были сильно утолщены, а в некоторых местах выглядели окостеневшими. Очевидно, предположил Леонардо, они «уже не могли снабжать сердце кровью». Именно «окостенение» или, как сейчас говорят, обызвествление сосудов стало причиной смерти старика.

Сегодня, почти через пятьсот лет, прошедших после изысканий Леонардо вряд ли кто оспаривает основную роль атеросклероза сосудов сердца в развитии инфаркта миокарда, а современные патологоанатомы практически повседневно подтверждают в секционных залах эту причину смерти больных от инфаркта миокарда. И все-таки, сделанные Леонардо наблюдения — одно из первых описаний наиболее распространенной сегодня ишемической болезни сердца и ее самого тяжелого проявления — инфаркта миокарда. Поэтому Леонардо, по праву, можно считать пионером в области кардиологии. Не следует забывать, что все это происходило почти пять веков назад. Знание (точнее, постоянное стремление к познанию) анатомии, физиологии, гидравлики позволяло Леонардо высказать определенные концепции относительно физиологии кровообращения. И это почти за 300 лет до основополагающих работ Уильяма Гарвея по физиологии системы кровообращения.

«Сфумато» Леонардо да Винчи в живописи и в жизни

Изобретенный Леонардо и примененный им в живописи способ рассеяния (сфумато) стал принципом рассеивания его знаний в жизнь. Предметы на его полотнах не имеют четких границ: все, как в жизни, размыто, проникает одно в другое, а значит, дышит, живет, пробуждает фантазию. Недаром Мастер советовал упражняться в таком рассеянии, разглядывая возникающие от сырости пятна на стенах, пепел, облака или грязь. Он специально окуривал дымом помещение, где работал, чтобы в клубах выискивать образы. Точно так же Леонардо смешивал знания разных наук, поэтому его изобретения со временем находят все больше применений. Из трактата о свете и тени происходят начала наук о проникающей силе, колебательном движении, распространении волн. Некоторые считают, что именно благодаря эффекту сфумато появилась мерцающая улыбка Джоконды, когда в зависимости от фокусировки взгляда зрителю кажется, что героиня картины то нежно улыбается, то хищно скалится. Леонардовское сфумато стало символом рассеивания и проникновения его художественных, научных, инженерных и других открытий в жизнь. Вот и рассеиваются все его 120 книг по свету и продолжают открываться человечеству.

Для Леонардо искусство и исследовательская деятельность (анатомия и медицина, гидравлика и авиация, инженерное дело и др.) были взаимодополняющими аспектами постоянного стремления наблюдать и фиксировать внешний вид и внутреннее устройство мира. Определенно можно утверждать, что Леонардо да Винчи был первым среди ученых, чьи исследования дополнялись занятиями искусством.



Рисунок 11. Замок Сен Клу во Франции, в котором жил и скончался Леонардо да Винчи

А теперь, в завершении нашего разговора о Леонардо перенесемся в один из французских замков, где без малого 500 лет назад скончался Мастер. В 1869 году на месте старой капеллы св. Флора замка Сент Клу (Рис. 11) были открыты предполагаемые останки Леонардо да Винчи, перенесенные затем в часовню св. Губерта, в Шато Амбуаза и положены под камнем, на котором начертаны следующие слова: «под этим камнем покоятся кости, собранные в старинной королевской церкви Амбуаза, среди которых, как полагают, находятся останки Леонардо да Винчи (родился в 1452 году — умер в 1519 году)». Вот так. Имя, даты рождения и смерти. И ни слова о том, кем же был этот Леонардо да Винчи. Может быть потому, что определить это и по сей день нелегко. А может быть самое подходящее для него определение — гений. Но ведь гений это не профессия. Это что-то близкое к Богу. А поэтому на том самом камне вполне могли быть высечены строки Д. Мережковского, автора известного романа о Леонардо да Винчи:

*Ко всем земным страстям бесстрастный,
Таким останется навек —
Богов презревший, самовластный
Богopodobный человек*