

Д.П. Поляков

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Принципы антибактериальной терапии стрептококкового тонзиллофарингита

## Contacts:

Dmitriy Polyakov, Candidate of Medical Science, head of the otolaryngologic department of Scientific Center of Children's Health

Address: Lomonosov Av., 2, build. 1, Moscow, 119991, Tel.: (499) 134-01-92, e-mail: polyakovdp@yandex.ru

Article received: 31.03.2014, Accepted for publication: 25.04.2014

Острый тонзиллофарингит является одной из наиболее распространенных внебольничных инфекций. До 20–30% случаев заболевания в педиатрической практике обусловлены  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А и требуют обязательной системной антибактериальной терапии с целью купирования симптоматики и ограничения очага инфекции, а также для профилактики гнойных и других осложнений (острая ревматическая лихорадка и др.). Несмотря на высокую чувствительность  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А к пенициллину *in vitro*, зачастую имеет место рецидивирующее течение заболевания как следствие отсутствия эрадикации возбудителя при стартовой пенициллинотерапии или реинфекции. В связи с этим приводится анализ как причин клинической и/или бактериологической неэффективности лечения, так и путей их преодоления, в т.ч. с помощью альтернативных антибактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** дети, острый и рецидивирующий стрептококковый тонзиллофарингит, антибактериальная терапия, пенициллин, цефтибутен.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 83–88)

Острый тонзиллофарингит относится к числу наиболее распространенных внебольничных инфекций в мире [1, 2]. Крайне высокая частота заболевания и относительно недлительное его течение позволили провести множество качественных доказательных исследований, касающихся диагностики и лечения острого тонзиллофарингита. Большинство случаев острого тонзиллофарингита имеет вирусное происхождение и потому не требует назначения какой-либо этиотропной терапии. Среди бактериальных возбудителей важнейшее значение имеет  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА). С этим возбудителем связано от 5 до 15% случаев острых

тонзиллофарингитов во взрослой популяции и 20–30% случаев у детей [3–5]. Ряд авторов указывают на определенную роль других бактериальных возбудителей, таких как стрептококки группы G и C, *Streptococcus pneumoniae* [6], *Arcanobacterium haemolyticum*, анаэробы, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* [7]. Тем не менее отсутствие доказательств участия указанных микроорганизмов в формировании осложнений острого тонзиллофарингита и практическая невозможность дифференцировать носительство подобной флоры от ее непосредственного этиологического значения заставляют с определенной долей

D.P. Polyakov

Scientific Centre of Children Health of RAMS, Moscow, Russian Federation

## Principles of Antibacterial Therapy of Streptococcal Tonsillopharyngitis

Acute tonsillopharyngitis is one of the most common community-acquired infections. Up to 20–30% cases of this disease in childhood are caused by the group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus and required systemic antibacterial treatment in order to arrest symptoms and localization of the infectious focus as well as to prevent purulent complications (acute rheumatic fever etc.). Despite the well-known total perceptibility of the group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus to penicillin *in vitro*, the cases of recurrent clinical course due to the lack of eradication of the causative agent during the initial penicillin therapy or re-infection are common. The analysis of both causes of clinical and/or bacteriological inefficacy of the treatment and the ways to overcome these problems, including with the help of alternative antibacterial drugs, are discussed in the article.

**Key words:** children, acute and recurrent streptococcal tonsillopharyngitis, antibacterial therapy, penicillin, ceftibuten.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (2): 83–88)

критики относиться к приведенным данным и необходимости назначения антибактериальной терапии в отношении этих возбудителей.

Невозможность проведения достоверной клинической дифференциальной диагностики между вирусными и бактериальными тонзиллофарингитами продемонстрирована в ряде исследований [5, 8]. К сожалению, ни общая клиническая симптоматика, ни фарингоскопическая картина, ни лабораторная оценка маркеров воспаления (лейкоцитоз и лейкоцитарная формула, концентрация С-реактивного белка и прокальцитонина) не могут служить дифференциально-диагностическими критериями при данной патологии [5, 9, 10]. В связи с этим подтверждение БГСА-этиологии заболевания с помощью бактериологического исследования и/или экспресс-тестирования материала с небных миндалин и задней стенки глотки в настоящее время считается «золотым стандартом» диагностики острого бактериального тонзиллофарингита [2]. При отсутствии условий выполнения названных диагностических методик допустимо применение ориентировочных клинических шкал, из которых наиболее адаптированной для педиатрической практики является шкала Мак Айзека [11]. С одной стороны, не являясь инструментом точной этиологической диагностики, шкалы, учитывающие сочетание клинических признаков и возраста пациента, в значительной мере ограничивают контингент больных, которым показана противомикробная терапия, и сокращают число пациентов, получающих напрасную антибактериальную нагрузку, с другой — оставляют вероятность гиподиагностики стрептококковой инфекции и подвергают единичных пациентов необоснованному риску. Именно поэтому использование бактериологического метода или экспресс-тестов на БГСА строго рекомендовано [12].

Доказанная или высоковероятная стрептококковая этиология острого тонзиллофарингита требует обязательной системной антибактериальной терапии, которая способствует более раннему разрешению клинических симптомов заболевания и восстановлению качества жизни пациента, а также предотвращает распространение БГСА в популяции и инфицирование контактных лиц. Однако основной задачей лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита является первичная профилактика острой ревматической лихорадки и других осложнений (постстрептококковый гломерулонефрит, постстрептококковый артрит, синдром стрептококкового токсического шока — Strep TSS, синдром PANDAS) [1, 13]. Кроме того, своевременно начатая антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллофарингита значительно снижает риск и гнойных, или ранних, осложнений, в число которых входят паратонзиллит, парафарингит, шейный лимфаденит. Ввиду этого основными принципами антимикробной терапии являются использование препарата в дозе и в течение срока, необходимых для эрадикации БГСА [3, 13]. Отсутствие эрадикации обуславливает вероятность развития рецидива заболевания и оставляет риск развития осложнений.

Антибиотикотерапия острого стрептококкового тонзиллофарингита отличается от таковой при других респираторных бактериальных инфекциях (острый бактериальный риносинусит, острый средний отит, пневмония) в силу известности целевого микроорганизма

и не является эмпирической. При выборе антибиотика для лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита необходимо учитывать следующие основные требования: антимикробный препарат должен быть активным в отношении БГСА, обеспечивая его эрадикацию, а также создавать достаточные концентрации в тканях (слизистой оболочке и лимфоидном аппарате ротоглотки) [13]. Во внимание должны приниматься такие факторы, как безопасность, ширина противомикробного спектра (более узкий спектр действия снижает вероятность селекции резистентных штаммов иных патогенных бактерий) и стоимость лечения [2].

Исходя из вышеперечисленного, традиционно препаратом выбора является пенициллин, прежде всего для перорального применения, т.е. феноксиметилпенициллин. Приоритет природного пенициллина отражен в современных национальных рекомендациях по ведению острого стрептококкового тонзиллофарингита разных стран: «Анализ рекомендаций международных руководств по лечению острых фарингитов у взрослых и детей» (обзор 12 руководств, E. Chiappinini и соавт., 2011) [14]; «Практическое руководство по диагностике и лечению БГСА-фарингитов» (Американское общество по инфекционным болезням, IDSA, 2002 и 2012) [2]; «Руководство по лечению боли в горле» (Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням, ESCMID, 2012) [12]. Ряд руководств рассматривает амоксициллин, принимаемый 1–2 раза/сут, в качестве альтернативного препарата с целью повышения комплаентности [2, 16].

Спорным является вопрос лечения рецидивирующего стрептококкового тонзиллофарингита, под которым подразумевается наличие 3 или более эпизодов заболевания с доказанной БГСА-этиологией в течение 3 мес (по IDSA, 2002) [17] или т.н. множественные эпизоды при более длительном периоде наблюдения [18].

При этом рассматривают 2 основные причины рецидивирующего течения стрептококкового тонзиллофарингита:

- повторное заражение (чаще всего в семье или постоянном коллективе);
- отсутствие эрадикации БГСА при предшествующих курсах системной антибактериальной терапии, т.е. ее микробиологическая неэффективность.

Действительно, несмотря на существующую по сей день 100% чувствительность *in vitro* всех известных штаммов БГСА к пенициллину (как и ко всем β-лактамам) с самого начала применения данного антибиотика для лечения стрептококкового тонзиллофарингита, появились наблюдения случаев его клинической и микробиологической неэффективности. Так, в 1950 г. F. Denpy и соавт. сообщили об отсутствии клинического эффекта в 4% случаев [19], в 1951 г. L. W. Wannamaker и соавт. — в 8% [20]. Современные авторы указывают на 20–40% распространенность подобных ситуаций [21]. При этом клиническая и/или микробиологическая неэффективность может реализовываться как в отсутствии разрешения симптомов настоящего заболевания, так и в раннем рецидиве инфекции. Чаще отмечается именно рецидивирующее течение острого стрептококкового тонзиллофарингита, поскольку клиническая симптоматика склонна к саморазрешению даже в отсутствии антибактериальной терапии.

Все наиболее вероятные причины неэффективности пенициллинов при лечении острого стрептококкового тонзиллофарингита и его рецидивирующего течения, а также возможные пути их преодоления нашли свое отражение в двух систематических обзорах М.Е. Pichichero и соавт. [21, 22]. Глубина поиска составила 47 лет (публикации с 1960 по 2006 гг.). В результате было найдено более 900 публикаций, из которых для обзора было отобрано 96.

Причины клинической и/или микробиологической неэффективности системной антибактериальной терапии (по М.Е. Pichichero, с комментариями автора) перечислены ниже.

- «Ложное» рецидивирующее течение у носителей БГСА, т.е. рецидивирующее течение острой респираторной инфекции с симптомами острого тонзиллофарингита с положительными результатами бактериологического исследования вследствие носительства БГСА. Такие пациенты многократно получают напрасные курсы антибиотиков. Заподозрить подобную ситуацию возможно при тщательном сборе анамнеза, прежде всего при анализе сроков наступления эффекта антибактериальной терапии. В случае острого стрептококкового тонзиллофарингита купирование лихорадки и уменьшение интенсивности болевого синдрома, как правило, наступает в течение 24–48 ч с момента начала лечения, в то время как при острых респираторных инфекциях вирусной этиологии средняя длительность лихорадки составляет 3–5 сут вне зависимости от назначения противомикробных средств [5]. Тем не менее старт антибактериальной терапии на 2–3-е сут вирусного заболевания зачастую может приводить к имитации положительного эффекта антибиотика в связи с совпадением ожидаемого срока действия препарата с саморазрешением вирусной инфекции. В связи с этим стратегически более значимым инструментом дифференциальной диагностики является определение уровня антистрептолизина-О в сыворотке крови, который при носительстве БГСА остается нормальным [22]. Возможным вариантом решения проблемы является эрадикация БГСА с помощью альтернативных схем антибактериальной терапии (амоксциллина/клавуланата, цефалоспоринов, макролидов) с последующим бактериологическим подтверждением ее достижения.
- Копатогены. Несмотря на природную неспособность БГСА продуцировать инактивирующие β-лактамы ферменты, присутствие в ротоглотке иных, сосуществующих с БГСА бактерий, продуцирующих β-лактамазы, может обуславливать разрушение природного пенициллина и амоксициллина до их контакта с целевым микроорганизмом в необходимой концентрации. В роли копатогенов выступают *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и многочисленные виды анаэробов, в норме колонизирующих полость рта и глотки. Основным путем преодоления этого механизма является назначение противомикробных препаратов, нечувствительных к действию β-лактамаз (прежде всего пенициллиназ).
- Коагрегация, т.е. образование сообществ (биопленок) за счет взаимодействия с адгезинами *M. catarrhalis* [23]; действие β-лактамаз в пределах сообщества.

Данный механизм во многом перекликается с теорией копатогенности, однако диктует необходимость местного и/или системного воздействия на биопленки.

- Снижение пенетрации препарата в ткани миндалин. Это явление может объясняться как свойствами пенициллина, с одной стороны, так и прогрессирующими склеротическими изменениями в результате повторных эпизодов воспаления — с другой. Это заставило исследователей сравнить степень проникновения системных противомикробных средств в небную миндалину. В результате было продемонстрировано некоторое превосходство макролидов [24] и цефалоспоринов [25], которые создавали сравнительно большие тканевые концентрации, чем пенициллин.
- Толерантность к пенициллину. Феномен, заключающийся во временной остановке или замедлении роста клеточной стенки у выживших колоний после действия сублетальных доз пенициллина [26]. При этом подобный феномен не описан при воздействии иных антибактериальных молекул (начиная с амоксициллина).
- Раннее начало лечения. Эффективность лечения находится в обратной зависимости от числа дней, прошедших с момента начала болезни до старта антибактериальной терапии. Успех терапии пенициллином имел место в 64% случаев при начале терапии в течение первых 2 сут заболевания и в 82% при более позднем назначении терапии. Вероятно, ранняя антибактериальная терапия может снижать интенсивность синтеза антител (антистрептолизина-О и анти-ДНКазы В), т.е. угнетать естественный иммунный ответ на бактериальную инфекцию. По мнению М.Е. Pichichero и J.R. Casey (2007), стратегия отсроченного начала лечения в некоторой степени может быть обоснована именно у пациентов с рецидивирующим течением стрептококкового тонзиллофарингита для должной антигенной стимуляции уже «обученных» клонов лимфоцитов. Известно, что задержка старта системной антибактериальной терапии на несколько дней не повышает риска развития острой ревматической лихорадки [27].
- Внутриклеточная локализация БГСА. Ряд работ посвящен возможности БГСА внедряться в эпителиальные и макрофагоподобные клетки верхних дыхательных путей и существовать в них, что связывается с экспрессией гена *prtF1* лишь некоторыми штаммами, приводящей к синтезу фибронектин-сшивающего белка. Теоретически это может обуславливать неэффективность антибиотиков, создающих низкие внутриклеточные концентрации, в т.ч. β-лактамов. Однако доказательные данные, посвященные внутриклеточному расположению БГСА, в настоящий момент еще ограничены, а подавляющее число исследований проведено только *in vitro*.
- Нарушение микробиоценоза ротоглотки. Пенициллин/амоксициллин, помимо БГСА, может на достаточно длительный срок угнетать представителей нормальной микрофлоры полости рта и ротоглотки: α- и γ-гемолитические стрептококки, пептострептококки, *Prevotella*. Наибольшая роль отводится сокращению численности колоний α-гемолитических стрептококков, продуцирующих бактериоцины, которые, в свою очередь, являются важным компонентом местной защиты против БГСА. Снижение представи-

**Таблица.** Препараты, обладающие низкой активностью *in vitro* в отношении пенициллинчувствительных штаммов *Streptococcus viridians*, выделенных из крови (по F. Alcaide и соавт., 1995)

Антибиотик	МПК <sub>50</sub> , мкг/мл	МПК <sub>90</sub> , мкг/мл
Пенициллин	0,06	0,12
Цефалотин	0,5	1
Оксациллин	0,5	1
Цефтазидим	1	4
Цефиксим	2	4
Цефаклор	1	4
Цефетамет	2	8
Цефадроксил	2	8
Цефалексин	4	8
Цефтибутен	16	> 32

Примечание. МПК — минимальная подавляющая концентрация.

тельства  $\alpha$ -гемолитических стрептококков повышает восприимчивость к повторному инфицированию БГСА. Подобное явление получило название «бактериальная интерференция». Наиболее перспективным направлением воздействия на микробиоценоз ротоглотки является реколонизация «полезными» микроорганизмами после проведения антибактериальной терапии. Значимость данного фактора была доказана в ряде сравнительных плацебоконтролируемых исследований K. Roos и соавт. (1993, 1996), когда частота рецидивов острого стрептококкового тонзиллофарингита при проведении реколонизации ротоглотки  $\alpha$ -гемолитическими стрептококками оказалась в 9–11 раз ниже, чем в группе сравнения [28, 29]. В настоящее время за рубежом проводят пилотные исследования эффективности серийно производимого орального пробиотика на основе штаммов *Streptococcus salivarius* K12 для профилактики рецидивов фарингита и/или тонзиллита, вызванных *Streptococcus pyogenes* [30], однако перспектива появления препарата на отечественном фармацевтическом рынке в ближайшее время представляется маловероятной. В связи с этим в ряде исследований была оценена степень бактерицидного действия разных групп антибиотиков не только на БГСА, но и на  $\alpha$ -гемолитические стрептококки. В работе F. Alcaide и соавт. (1995) при исследовании 410 культур  $\alpha$ -гемолитических стрептококков наименьшую активность среди 22 антибиотиков продемонстрировал цефтибутен. Так, для пенициллинчувствительных штаммов средняя минимальная подавляющая концентрация (МПК)<sub>90</sub> для пенициллина составила 0,12 мкг/мл, а для цефтибутена — более 32 мкг/мл, т.е. цефтибутен оказался в сотни раз менее активен в отношении  $\alpha$ -гемолитических стрептококков (табл.). С одной стороны, это говорит о неприемлемости цефтибутена в качестве препарата для лечения септического эндокардита, с другой — демонстрирует его преимущества в терапии острого стрептококкового тонзиллита [31].

- Низкая приверженность лечению. Пероральная форма природного пенициллина обладает неприятными

органолептическими свойствами (в т.ч. горечь), с чем, наряду с 3–4-кратным приемом в течение 10 сут, может быть связана ранняя самостоятельная отмена препарата и несоблюдение кратности приема. Кроме того, характерное для острого стрептококкового тонзиллофарингита быстрое купирование субъективной симптоматики на фоне антибактериальной терапии приводит к самостоятельной отмене препарата на 3–4-е сут более чем у 50% больных [32]. Ввиду этого с целью повышения комплаентности и вероятности достижения бактериологического эффекта целесообразным может представляться назначение препаратов с меньшей кратностью приема и более короткими сроками достижения эрадикации БГСА (цефалоспорины, макролиды). Несмотря на во многом обоснованные рекомендации по соблюдению десятидневного курса антибактериальной терапии при остром стрептококковом тонзиллофарингите (для всех препаратов, за исключением азитромицина и бензатин пенициллина G), некоторыми авторами был показан сравнимый уровень эрадикации БГСА при десятидневном лечении пенициллином и пятидневном курсе пероральных цефалоспоринов II–III поколения (цефуроксим аксетил, цефтибутен) [33, 34].

- Повторная контаминация. В условиях тесного общения в семье и коллективах высока вероятность повторного заражения. При этом новая контаминация уже вызывавшим манифестную форму болезни серотипом БГСА может привести к клинически стертому варианту течения тонзиллофарингита. Тем не менее в подобной ситуации все еще существует риск развития острой ревматической лихорадки, а пациент, в свою очередь, является скрытым источником инфекции для его окружения. Повторное инфицирование возможно за счет контаминации зубных щеток, ортодонтических конструкций, а также путем внутрисемейного заражения («по типу пинг-понга») и носительства БГСА домашними животными. Помимо соблюдения гигиены полости рта и ротоглотки, должным гигиеническим уходом за ортодонтическими конструкциями в случае подозрения на повторные случаи внутрисемейного заражения Кардиологическим обществом Австралии и Новой Зеландии с целью профилактики острой ревматической лихорадки предлагается специальный алгоритм диагностики и лечения (рис.).

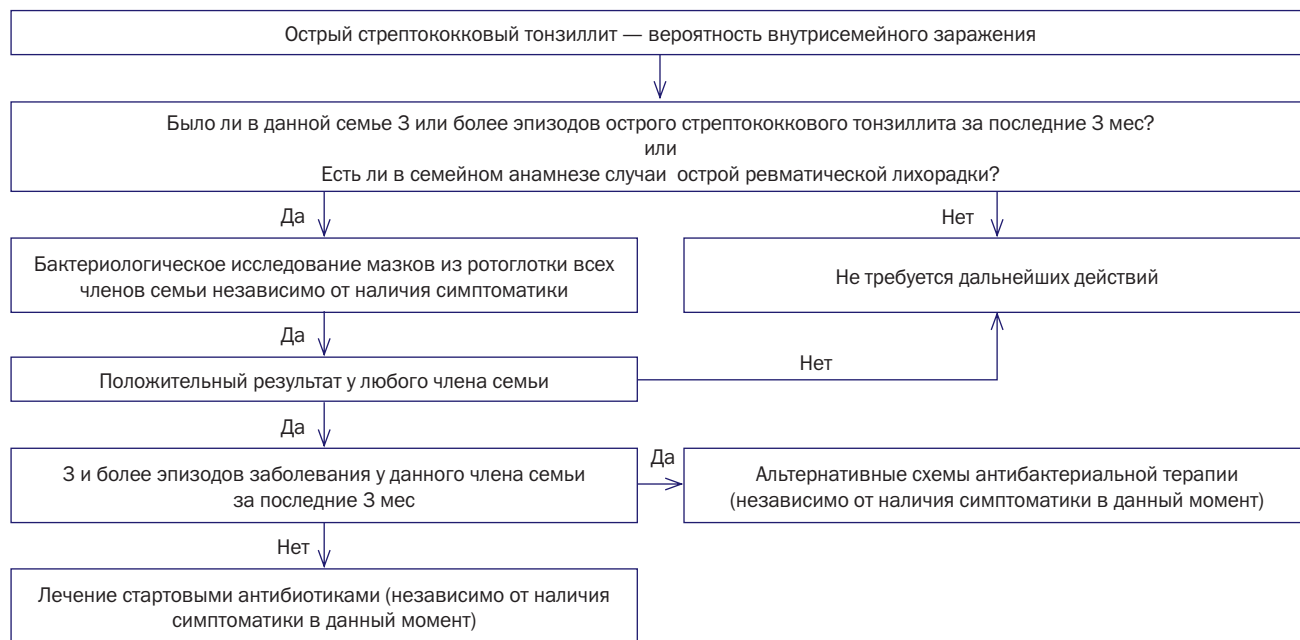
- Особенности возбудителя. Некоторые штаммы БГСА имеют более тонкую полисахаридную капсулу (mucoid strains). С этими штаммами были сопряжены вспышки острой ревматической лихорадки в США среди пациентов, получавших пенициллин или амоксициллин.

Наличие в ряде случаев фактов бактериологической и/или клинической неэффективности традиционной стартовой антибактериальной терапии острого стрептококкового тонзиллофарингита феноксиметилпенициллином или амоксициллином и рецидивирующего течения заболевания заставили прибегнуть к поиску альтернативных режимов антибактериальной терапии. При этом выбор осуществляют прежде всего между защищенными аминокпенициллинами, цефалоспоринами и макролидами.

Однако в отличие от  $\beta$ -лактамов антибиотиков необходимо помнить о возможности развития резистентности БГСА к макролидам и ее варьирующем уровне в разных регионах и странах. По данным исследования PROTEKT,



**Рис.** Алгоритм лечения при внутрисемейном заражении БГСА-тонзиллофарингитом (по D. Lennop и соавт. [18])



к странам с высокой частотой устойчивости относятся Польша (42%), Гонконг (28%), Италия (25%), Португалия (24%) и Испания (21%); в Индонезии, Австралии и Бельгии устойчивости обнаружено не было [35]. Российская Федерация в настоящее время может считаться страной с относительно невысоким уровнем резистентности БГСА к макролидам. По данным С. В. Сидоренко и соавт., полученным на основании определения чувствительности 429 клинически значимых штаммов *S. pyogenes* в 2004–2007 гг. в 4 регионах Российской Федерации, средний уровень резистентности БГСА к эритромицину (что коррелирует с резистентностью к другим макролидам при MLS<sub>B</sub>-фенотипе и нечувствительностью к 14- и 15-членным макролидам при М-фенотипе) составил 12%. Однако региональные колебания резистентности оказались существенными: от 7–8% в Москве и Ярославле до 15,6 и 28,2% в Томске и Иркутске, соответственно [36]. Тем не менее следует предостеречь от рутинного назначения макролидов в качестве терапии первого выбора при остром стрептококковом тонзиллофарингите в связи с известной прямой зависимостью распространенности макролидрезистентных штаммов стрептококков от уровня потребления данных препаратов в популяции [36, 37].

С точки зрения преодоления большинства перечисленных выше факторов в случае бактериологической неэффективности стартовой пенициллинотерапии и рецидивирующего течения острого стрептококкового тонзиллита представляется обоснованным использование пероральных цефалоспоринов. В Кохрейновском обзоре 2011 г. (метаанализ 17 исследований,  $n = 5352$ ), посвященном сравнению различных режимов антибактериальной терапии при остром стрептококковом тонзиллофарингите, было установлено достоверное преимущество цефалоспоринов перед пенициллинами именно в аспекте снижения риска дальнейшего рецидивирования (4 исследования,  $n = 1386$ ). При этом эффективность

макролидов не отличалась от таковой при лечении пенициллином, однако их применение оказалось сопряжено с большим числом побочных эффектов у детей (1 исследование,  $n = 489$ ) [38].

Цефалоспорины в целом не подвергаются разрушению пенициллиназами, а препараты III поколения — и другими β-лактамазами (широкого спектра грамотрицательных бактерий), характерными для орофарингеальной копатогенной флоры, в т.ч. вызывающей коагрегацию *M. catarrhalis*. Кроме того, они обладают несколько большей степенью пенетрации в ткань небных миндалин [25], а развитие явления толерантности БГСА описано только в отношении пенициллина.

Учитывая наименьшую степень активности в отношении «антагонистичной» БГСА флоры (α-гемолитических стрептококков), а также относительно более быструю эрадикацию БГСА [34] и возможность однократного приема в течение суток, что значительно повышает приверженность лечению, особого внимания в этой связи заслуживает представитель цефалоспоринов III поколения для перорального приема цефтибутен.

Кроме того, согласно данным обзора литературы с 1950 по 2012 гг., у пациентов с документированной IgE-опосредованной реакцией на пенициллины цефалоспорины III и IV поколения могут быть использованы без ограничения в связи с частотой перекрестных реакций, равной 0,6% [39].

Таким образом, сохраняя приоритет назначения пенициллина (феноксиметилпенициллина) при впервые возникшем остром стрептококковом тонзиллофарингите, в соответствии с большинством международных клинических рекомендаций можно говорить о доказанных преимуществах цефтибутена в случае клинической и/или бактериологической неэффективности стартовой пенициллинотерапии и рецидивирующем течении заболевания.

## REFERENCES

1. Belov B.S. *Consilium medicum (Infektsii i antimikrobnaya terapiya — Infections and Antimicrobial Therapy)*. 2000; 2 (2): 164–168.
2. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G., Martin J.M., 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): 1279–82.
3. Bisno A.L. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics*. 1996; 97: 949–954.
4. Ebell M.H., Smith M.A., Barry H.C., Ives K., Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA*. 2000; 284: 2912–2918.
5. Darmanyan A.S. *Sovershenstvovaniye metodov diagnostiki i lecheniya ostrykh tonsillitov u detey* [Improvement of Methods of Diagnostics and Treatment of Quinsy at Children]. *Synopsis of thesis for the degree of Candidate of Medical Science*. M. 2010. 23 p.
6. Bista M., Amatya R.C., Basnet P. Tonsillar microbial flora: a comparison of infected and non-infected tonsils. *Kathmandu Univ. Med. J*. 2006; 4 (1): 18–21.
7. Esposito S., Bosis S., Begliatti E., Droghetti R., Tremolati E., Tagliabue C., Bellasio M., Blasi F., Principi N. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin. Infect. Dis*. 2006; 43 (2): 206–209.
8. Boccazzi A., Garotta M., Pontari S., Agostoni C.V. Streptococcal tonsillopharyngitis: clinical vs. microbiological diagnosis. *Infez. Med*. 2011; 19 (2): 100–105.
9. Starovoytova Ye.V., Fedorov A.M., Botvinyeva V.V., Tatochenko V.K., Bakradze M.D., Darmanyan A.S. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2007; 3 (4): 45–49.
10. Darmanyan A.S. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2007; 6 (4): 28.
11. McIsaac W.J., Goel V., To T., Low D.E. The validity of sore throat score in family practice. *CMAJ*. 2000; 163 (7): 811–815.
12. Polyakov D.P. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2013; 12 (3): 46–51.
13. Bogdanovich T.M. *Klinicheskkiye i farmakodinamicheskiye osobennosti ispol'zovaniya makrolidnykh antibiotikov pri ostrom streptokokkovom tonsillite* [Clinical and Pharmacodynamic Properties of Use of Macrolide Antibiotics at Acute Streptococcal Tonsillitis]. *Synopsis of thesis for the degree of Candidate of Medical Science*. Smolensk. 2003. 20 p.
14. 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.
15. Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C., Esposito S., Huovinen P., Little P., Verheij T. ESCMID Guideline for the Management of Acute Sore Throat. *Clin. Microbiol. Infect*. 2012; 18 (Suppl. 1): 1–27.
16. Feder H.M., Jr., Gerber M.A., Randolph M.F., Stelmach P.S., Kaplan E.L. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics*. 1999; 103: 47–51.
17. Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M., Jr., Kaplan E.L., Schwartz R.H. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*. 2002; 35: 113–125.
18. Lennon D., Peat N., Kerdelidis M., Wilson N., Arroll B., Atatoa-Carr P. Group A Streptococcal Sore Throat Management. Evidence-based, best practice New Zealand Guidelines for Rheumatic Fever. Auckland, The National Heart Foundation of New Zealand. 2008. 64 p.
19. Denny F.W., Wannamaker L.W., Brink W.R., Rammelkamp C.H., Jr., Custer E.A. Prevention of rheumatic fever; treatment of the preceding streptococcal infection. *J. Am. Med. Assoc*. 1950; 143 (2): 151–153.
20. Wannamaker L.W., Rammelkamp C.H., Jr., Denny F.W., Brink W.R., Houser H.B., Hahn E.O., Dingle J.H. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am. J. Med*. 1951; 10 (6): 673–695.
21. Pichichero M.E. The rising incidence of penicillin treatment failures in group A streptococcal tonsillopharyngitis: an emerging role for the cephalosporins? *Ped. Infect. Dis. J*. 1991; 10: 50–55.
22. Pichichero M.E., Casey J.R. Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2007; 137 (6): 851–857.
23. Lafontaine E.R., Wall D., Vanlerberg S.L., Donabedian H., Sledjeski D.D. *Moraxella catarrhalis* coaggregates with *Streptococcus pyogenes* and modulates interactions of *S. pyogenes* with human epithelial cells. *Infect. Immun*. 2004; 72 (11): 6689–6693.
24. Sundberg L., Eden T., Ernstson S. The penetration of erythromycin into Waldeyer's ring — tonsil and adenoid tissue. *Infection*. 1982; 10 (Suppl. 2): 102–104.
25. Jetlund O., Thurmann-Nielsen E., Walstad R.A. Comparison of the serum and tissue concentrations of cefuroxime from cefuroxim axetil and phenoxymethylpenicillin in patients undergoing tonsillectomy. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res*. 1991; 11 (1): 1–6.
26. Bugrysheva J., Froehlich B.J., Freiberg J.A., Scott J.R. Serine/threonine protein kinase Stk is required for virulence, stress response, and penicillin tolerance in *Streptococcus pyogenes*. *Infect. Immun*. 2011; 79 (10): 4201–4209.
27. Tatochenko V.K. *Antibiotiko- i khimioterapiya infektsiy u detey* [Antibiotic and Chemical Therapy of Infections at Children]. M.: Kontinent-Press. 2008. 256 p.
28. Roos K., Holm S.E., Grahn E., Lind L. Alpha-streptococci as supplementary treatment of recurrent streptococcal tonsillitis: a randomized placebo-controlled study. *Scand. J. Inf. Dis*. 1993; 25 (1): 31–35.
29. Roos K., Holm S.E., Grahn-Hakansson E., Laquerren L. Recolonization with selected alpha-streptococci for prophylaxis of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis — a randomized placebo-controlled multicentre study. *Scand. J. Infect. Dis*. 1996; 28 (5): 459–462.
30. Di Pierro F., Donato G., Fomia F., Adami T., Carredu D., Cas-sandro C., Albera R. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent otitis media. *Int. J. Gen. Med*. 2012; 5: 991–997.
31. Alcaide F., Linares J., Pallares R., Carratala J., Benitez M.A., Gudiol F., Martin R. In vitro activities of 22 beta-lactam antibiotics against penicillin-resistant and penicillin-susceptible viridans group streptococci isolated from blood. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1995; 39 (10): 2243–2247.
32. Bergman A., Werner R. Failure of children to receive penicillin by mouth. *N. Engl. J. Med*. 1963; 268: 1334–1338.
33. Scholz H. Streptococcal-A tonsillopharyngitis: a 5-day course of cefuroxime axetil versus a 10-day course of penicillin V. Results depending on children's age. *Chemotherapy*. 2004; 50 (1): 51–54.
34. Adam D., Scholz H., Helmerking M. Treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. 5 days cephalosporin is as effective as 10 days penicillin. *MMW Fortschr. Med*. 2001; 143 (18): 40.
35. Canton R., Loza E., Morosini M., Baquero F. Antimicrobial resistance amongst isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* in the PROTEKT antimicrobial surveillance programme during 1999–2000. *J. Antimicrob. Chemother*. 2002; 50 (Suppl. 1): 9–24.
36. Sidorenko S.V. *Consilium medicum*. 2002; 4 (1): 4–9.
37. d'Humieres C., Cohen R., Levy C., Bidet P., Thollot F., Wollner A., Bingen E. Decline in macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* isolates from French children. *Int. J. Med. Microbiol*. 2012; 302 (7–8): 300–303.
38. Van Driel M.L., De Sutter A.I.M., Keber N., Habraken H., Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis (Review). *Evid.-Based Child Health: A Cochr. Rev. J*. 2011; 7 (1): 16–81.
39. Campagna J.D., Bond M.C., Schabelman E., Hayes B.D. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J. Emerg. Med*. 2012; 42 (5): 612–620.