

Как снизить антибактериальную нагрузку при лечении острого тонзиллита и фарингита? Возможная тактика и практические подходы

© Е.Р. МЕСКИНА, Т.В. СТАШКО

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Острый тонзиллофарингит — один из наиболее частых поводов обращения к врачу и назначения нерациональной антибактериальной терапии (АБТ). Причин этому несколько — от трудностей этиологической диагностики и развития рецидивов и возможных тяжелых осложнений до личного отношения врачей и пациентов к выбору лечения. Вместе с тем вопрос антибиотикорезистентности и других аспектов, связанных с назначением АБТ, является одной из важнейших проблем современного здравоохранения во всем мире.

Цель обзора. Продемонстрировать оптимальные практические подходы к выбору тактики лечения острого тонзиллита (ОТ) в лечении детей и взрослых с акцентом на снижение нагрузки АБТ. В обзоре рассмотрены показания и недостатки клинической и лабораторной диагностики ОТ. Не существует высокочувствительных клинических и лабораторных инструментов, которые позволили бы дифференцировать вирусный и бактериальный ОТ. Наложения на миндалины в детском возрасте не являются основополагающим признаком стрептококкового ОТ. Несмотря на ограничения, в качестве показателя для назначения АБТ следует использовать критерий модифицированной шкалы Centor/McIsaac ≥ 3 (с учетом возраста и наличия респираторных симптомов) в совокупности с быстрым стрептотестом и последующим бактериологическим посевом на *S. pyogenes* в случае отрицательного результата скринингового теста. Дополнительные обследования (определение лейкоцитоза, СРБ и прокальцитонин тест) не требуются большинству пациентов. Не следует назначать АБТ пациентам из группы низкого риска для лечения и предотвращения ревматической лихорадки и острого гломерулонефрита. Профилактика гнойных осложнений (паратонзиллита и заглоточного абсцесса, острого среднего отита, шейного лимфаденита, мастоидита или острого синусита) не является специфическим показанием для АБТ при ОТ и не требуется большинству пациентов. Стратегия «бдительного ожидания» с контролем состояния пациентов на 2—3-й день уместна и высокоэффективна в сомнительных случаях. Препаратами выбора лечения ОТ являются амоксициллин и пероральные формы цефалоспоринов I и II поколений. Макролиды в качестве препаратов первой линии лечения ОТ не показаны. Курс АБТ при стрептококковом ОТ составляет 10 дней, что сокращает риски рецидивов. Препараты топического действия могут быть единственным средством этиопатогенетического лечения при вирусном ОТ или дополнительным — при бактериальном ОТ. Их применение не только облегчает боль в горле, но и сокращает продолжительность болезни, а также улучшает прогноз пациентов. Рациональным препаратом выбора топической терапии может быть бензалкония хлорид + тиротрицин + бензокаин (Доритирицин) в связи с имеющимися клиническими доказательствами. Существует весомый резерв для снижения нагрузки АБТ при ОТ. Необходимы дальнейшие клинические исследования, которые бы оценили эффективность коротких курсов АБТ в лечении ОТ в странах с высоким уровнем дохода и были бы основанием для убедительных рекомендаций по применению препаратов топического действия. Это может снизить частоту назначения АБТ и повысить уровень взаимодействия врачей и пациентов.

Ключевые слова: острый фарингит, острый тонзиллит, боль в горле, ангина, клинические рекомендации, антибактериальная терапия, топические препараты, рациональная антибактериальная терапия, дети, взрослые.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мескина Е.Р. — e-mail: meskinaelena@rambler.ru

Сташко Т.В. — e-mail: stashko.tatyana@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Мескина Е.Р. — e-mail: meskinaelena@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мескина Е.Р., Сташко Т.В. Как снизить антибактериальную нагрузку при лечении острого тонзиллита и фарингита? Возможная тактика и практические подходы. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(6):90–99. <https://doi.org/10.17116/otorino20208506190>

How to reduce the antibacterial load in the treatment of acute tonsillitis and pharyngitis? Possible tactics and practical approaches

© E.R. MESKINA, T.V. STASHKO

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

ABSTRACT

Acute tonsillopharyngitis is one of the most frequent reasons for visiting a doctor and prescribing inappropriate antibiotic therapy (ABT). There are several reasons for this — from the difficulties of etiological diagnosis and the development of relapses and possible severe complications to the personal attitude of doctors and patients to the choice of treatment. At the same time, the issue of antibiotic resistance and other aspects associated with the prescription of ABT is one of the most important problems of modern healthcare worldwide. The purpose of this review is to demonstrate the best practical approaches to the choice of treatment tactics for acute tonsillitis (AT) in the treatment of children and adults, with an emphasis on reducing the load of ABT. The review examines the indications and disadvantages of clinical and laboratory diagnosis of AT. There are no highly sensitive clinical and laboratory instruments that differenti-

ate viral and bacterial AT. Exudative AT in children is not an underlying symptom of streptococcal etiology. Despite the limitations, the modified Centor/McIsaac score ≥ 3 (taking into account age and the presence of respiratory symptoms) should be used as an indication for ABT in conjunction with a rapid streptotest and subsequent bacteriological culture for *S. pyogenes* if the screening test is negative. Additional examinations (determination of leukocytosis, CRP and procalcitonin test) are not required for most patients. ABT should not be given to low-risk patients for the treatment and prevention of rheumatic fever and acute glomerulonephritis. Prevention of purulent complications (paratonsillitis and retropharyngeal abscess, acute otitis media, cervical lymphadenitis, mastoiditis, or acute sinusitis) is not a specific indication for ABT in AT and is not required in most patients. The strategy of «delayed antibiotic prescriptions» with monitoring the patient's condition for 2–3 days is appropriate and highly effective in doubtful cases. The drugs of choice for treatment of AT are amoxicillin and oral forms of I and II generation cephalosporins. Macrolides are not indicated as first-line treatment for AT. The course of ABT for streptococcal AT is 10 days, which reduces the risk of recurrent episode. Topical drugs can be the only means of etiopathogenetic treatment with viral AT, or additional for bacterial AT. Their use not only relieves sore throat, but also shortens the duration of the disease, and also improves the patients prognosis. Benzalkonium chloride + tyrothricin + benzocaine (Dorithrycin) may be a rational drug of choice for topical therapy due to the available clinical evidence. There is a significant reserve for reducing the load of ABT during AT. Further clinical trials are needed to assess the efficacy of short courses of ABT in the treatment of AT in high-income countries and provide a basis for strong recommendations for topical drug use. This can reduce the frequency of ABT prescribing and increase the level of interaction between specialists and patients.

Keywords: acute pharyngitis, acute tonsillitis, acute tonsilopharyngitis, acute sore throat, clinical guidelines, antibiotic therapy, active sore throat lozenge, rational antibiotic therapy, children, adults.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Meskina E.R. — e-mail: meskinaelena@rambler.ru

Stashko T.V. — e-mail: stashko.tatyana@mail.ru

Corresponding author: Meskina E.R. — e-mail: meskinaelena@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Meskina ER, Stashko TV. How to reduce the antibacterial load in the treatment of acute tonsillitis and pharyngitis? Possible tactics and practical approaches. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(6):90–99. (In Russ.)

<https://doi.org/10.17116/otorino20208506190>

Острый тонзиллит (ОТ) и фарингит являются основными причинами обращения за первичной и специализированной медицинской помощью и одновременно значимой областью нерационального назначения системной антибактериальной терапии (АБТ), главным образом, в амбулаторной практике [1, 2]. В большинстве стран 40–86% пациентов с острым тонзиллофарингитом получают АБТ [3–5], и только 23% из них — в соответствии с текущими руководящими принципами [6]. Особенно это касается детей раннего возраста, у которых качество оказания медицинской помощи при ОТ значительно ниже, чем при других клинических состояниях [7]. Именно избыточное назначение, ошибки выбора оптимальной АБТ и несоблюдение курса лечения — ключевые характеристики несоответствия актуальным клиническим рекомендациям различных стран [8–10]. Нерациональное применение АБТ, чаще встречающееся при лечении тонзиллита, чем фарингита, обусловлено комплексом объективных и субъективных причин, включающих личностное отношение врачей и пациентов. Вместе с тем в настоящее время накоплен практический и научный опыт, позволяющий рационализировать терапевтические подходы. Настоящая работа посвящена изучению этого опыта и имеет перспективное значение с точки зрения профилактики широкого спектра проблем здравоохранения, связанных с применением АБТ в различных областях медицины.

Цель работы — продемонстрировать оптимальные практические подходы к выбору тактики лечения ОТ у детей и взрослых с акцентом на снижение нагрузки АБТ.

Источники данных

Проведен поиск в базах данных Pubmed, Medline, Scopus, Google scholar и eLIBRARY по ключевым словам

«острый фарингит», «острый тонзиллит», «острый тонзиллофарингит», «боль в горле», «ангина», «клинические рекомендации», «антибактериальная терапия», «топические препараты» за последние 10 лет. В обзор литературы были включены полнотекстовые документы и рефераты (оригинальные исследования, обзоры литературы, систематические обзоры, метаанализы и заключения консенсуса специалистов). Также учитывались основополагающие публикации более раннего периода.

Какие факторы влияют на назначение АБТ?

Объективные факторы

Неопределенность этиологического диагноза, ярко выраженные симптомы, опасения прогрессирования заболевания, развития осложнений и необходимость лабораторных данных для принятия решений — важные факторы, влияющие на частоту применения АБТ при ОТ [10, 11].

Действительно, острый тонзиллофарингит в большинстве случаев имеет вирусную природу и требует только поддерживающей терапии [12]. Чаще вирусная этиология ОТ и фарингита подтверждается у детей. Следует отметить, что частота выделения *S. pyogenes* у детей с экссудативным тонзиллитом (протекающим с наложениями на миндалины) крайне незначительна (1–4%). В подавляющем большинстве случаев обнаруживаются вирусы с преобладанием аденовируса (18,7%), энтеровируса (16,3%) и вируса Эпштейна—Барр (до 48%) [13, 14], что свидетельствует против применения АБТ.

Основной причиной ангины (эквивалентный термин в англоязычной литературе — «боль в горле»), характерной для детей старше 3 лет, подростков и взрослых (младше 44 лет), является *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический

стрептококк группы А — БГСА), реже — β -гемолитические стрептококки группы С или G [15]. Среди альтернативных патогенов указаны *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (в основном у детей) [16] и *Fusobacterium necrophorum* (у подростков и взрослых) [17]. Частота выделения последнего у пациентов с ангиной в среднем составляет 19% (95% ДИ, 10,5—27,2%) [18]. Лечение последних инфекций требует назначения АБТ, отличной от рекомендованной при стрептококковом тонзиллите.

Вместе с тем отсутствуют высокочувствительные клинические и лабораторные маркеры, позволяющие дифференцировать вирусный и бактериальный тонзиллит. По оценочным данным, диагностический риск стрептококкового тонзиллита, рассчитанный по шкале Centor, в том числе скорректированной по возрасту и наличию респираторных симптомов (ринита, кашля, конъюнктивита, которые существенно снижают его вероятность), составляет не более 60% [15]. Показана недостаточная прогностическая ценность шкалы Centor для БГСА-ОТ у детей [19]. По результатам исследований S. Moralis и соавт., экссудат на миндалинах имел положительное прогностическое значение для нестрептококкового тонзиллита [20].

При положительной культуре *S. pyogenes* трудно определить его этиологическую роль, учитывая умбиквитарность возбудителя, высокую частоту носительства и вирусно-бактериальных ассоциаций [16, 21]. Большинство врачей при выделении *S. pyogenes* делают выбор в пользу АБТ [10]. Однако недавний метаанализ заключил, что, принимая во внимание высокую распространенность бессимптомного носительства БГСА (около 6—11%), большинство пациентов с положительной культурой (особенно дети) являются вероятными носителями, и назначение АБТ может принести мало пользы [21].

Другой немаловажной причиной назначения АБТ при тонзиллите является нередкая потребность в неотложной помощи [22], вероятность рецидивов, возможных грозных бактериальных осложнений и понимание необходимости своевременной АБТ для их контроля. БГСА, *F. necrophorum* и ассоциированные патогены могут быть причиной перитонзиллярного и ретрофарингеального абсцессов [23], а распространение инвазивных форм БГСА-инфекции (флегмона, некротический фасциит, миозит, менингит, пневмония, перитонит, эндокардит, артрит, скарлатина, синдром токсического шока, сепсис) в последние годы растет [24]. Вместе с тем клинические варианты БГСА, ответственные за развитие иммунопатологических вариантов инфекции, и опосредованные ими клинические формы (острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит, постстрептококковые аутоиммунные заболевания центральной нервной системы, включая нейropsychические расстройства (PANDAS), хорею Сиденгама и, возможно, тики, импульсивно-компульсивные расстройства) в странах с высоким экономическим развитием в настоящее время встречаются редко [15, 25, 26]. Учитывая вышесказанное, а также то, что развитие инвазивной формы стрептококковой инфекции невозможно предсказать по первичным симптомам, АБТ-профилактике вероятных осложнений БГСА-инфекции следует предпочесть динамический мониторинг пациентов.

Дополнительными объективными факторами, predisполагающими к назначению АБТ при ОТ, следует признавать поздний результат культурального метода диагностики, резкое снижение частоты высева БГСА после на-

чала АБТ, низкую доступность в России скринингового тестирования у постели больного, которое позволяет принять решение быстро [27]. Хотя следует отметить, что системный анализ обнаружил определенные ограничения быстрого диагностического стрептотеста [28, 29], что требует проведения бактериологического исследования при его отрицательных результатах и увеличивает время подтверждения диагноза. Сложности диагностики фузобактериоза и переоценка значения воспалительных маркеров также могут иметь значение [10].

Субъективные факторы

Обнаружена прямая зависимость (с вариациями в разных странах) количества консультаций с частотой назначения АБТ [9]. Некоторые пациенты склонны к частым обращениям к врачу, причем в большей мере это касается педиатрической практики [30, 31], что может определять высокую частоту нерациональной АБТ у детей. Большинство (79%) педиатров и врачей общей практики назначают детям АБТ при ОТ [32]. Интересно, что нередко удовлетворенность медицинской помощью пациентами ассоциирована с фактом назначения АБТ [33]. В 1/2 случаев пациенты с ОТ обращаются с желанием получить антибиотик, но чаще из-за опасения развития осложнений [2]. В результате врачи нередко используют АБТ, чтобы оправдать ожидания пациентов [11], при этом не связывая свои назначения с возможным развитием антибиотикорезистентности возбудителей [34].

Различные личные предпочтения и потребность в прагматичном решении для достижения потенциально быстрого результата приводят к тому, что значительная часть практикующих врачей игнорируют рекомендации, описывающие наилучшее лечение пациентов с болью в горле и ОТ, и вместо этого развивают свое собственное индивидуальное поведение (привычку), несмотря на имеющиеся научные доказательства и клинические рекомендации достаточного качества [10]. Проблемы взаимодействия специалистов с пациентами, их возраст, уровень профессиональной подготовки (неадекватная оценка состояния пациента), нехватка времени, экономическая составляющая — основные субъективные факторы более частого назначения АБТ [11, 31, 35].

Также прослеживается связь различий между восприятием практикующими специалистами наилучшего управления в разных странах с национальными руководящими принципами, заключающихся в том, следует ли полагаться исключительно на клинические факторы или необходимо дополнять их посевом мазков с миндалин для обнаружения *S. pyogenes* [10].

Какова роль клинической оценки симптомов при принятии решения о назначении АБТ?

Несмотря на ограничения, согласно большинству международных клинических рекомендаций, система клинической оценки Centor/McIsaac может помочь выявить пациентов с более высокой вероятностью стрептококковой инфекции группы А. Однако его полезность для детей оказывается ниже, чем для взрослых, из-за различных клинических проявлений ОТ в первые годы жизни [1, 36—38].

Следует использовать модифицированную шкалу Centor с учетом возраста и наличия респираторных симптомов (температура >38 °С, отсутствие кашля, увеличение и болезненность переднешней лимфоузлов и возрастная гра-

дация 3—14, 14—44 и >44 лет — у детей <3 лет и взрослых >44 лет вероятность стрептококкового ОТ снижается). Хотя бы один симптом острой вирусной инфекции (ринит, конъюнктивит, кашель, чиханье, особенно у ребенка младше 3 лет) и отсутствие отека миндалин снижают вероятность стрептококкового ОТ даже при бактериологическом выделении *S. pyogenes* или обнаружении его антигенов. Это связано с высокой вероятностью носительства и является аргументом против АБТ [28, 39, 40].

Эмпирическая АБТ в России рекомендована при Centor ≥ 3 [36]. По представленным оценкам, положительные культуры БГСА были подтверждены при Centor 2 балла у 33% пациентов, 3 балла у 48% и 4—5 баллов у 50% [41].

Оценка FeverPAIN популярна в Великобритании [42]. Шкала позволяет прогнозировать стрептококковую инфекцию на основании появления острых симптомов (<3 дней), недавнего повышения температуры (<24 ч), отсутствия кашля или ринита, а также наличия гнойного воспаления миндалин (риск стрептококкового ОТ составляет 65% при оценке 4 балла).

Может ли дополнительное лабораторное обследование помочь при принятии решения о назначении АБТ?

Большинство клинических рекомендаций не поддерживает необходимость бактериологического посева мазков с миндалин в качестве строгого клинического инструмента для подтверждения этиологии БГСА при ангине и назначения АБТ [15]. Он может быть рекомендован в качестве дополнительного, если Centor ≥ 3 , а быстрый стрептотест отрицательный [1, 37].

Достаточная диагностическая ценность быстрых скрининговых тестов позволяет их рекомендовать в качестве первого и чаще единственного метода лабораторного обследования (при положительном результате). Совпадение бактериальных культур с быстрым стрептотестом может достигать 83%, а специфичность и чувствительность составлять 85 и 91% соответственно, что достаточно, чтобы избежать неоправданного назначения АБТ [41]. Кохрановский обзор подтвердил, что при 30% распространении БГСА в популяции из 1000 детей быстрый стрептотест будет иметь ложноотрицательный результат у 43. Следовательно, его результаты будут зависеть в основном от эпидемиологического контекста. Основываясь на этих результатах, предполагается, что среди 100 детей с ангиной она будет правильно диагностирована у 86 с помощью экспресс-теста, в то время как 14 будут пропущены и не получат АБТ [29]. Безусловно, тестирование у постели пациента более приемлемо и улучшает тактику применения АБТ [43].

В целом быстрые диагностические тесты могут быть полезны для прогноза эффективности АБТ [15]. У пациентов с более низкой вероятностью стрептококковых инфекций (0—2 балла Centor) нет необходимости в рутинном их использовании [15]. Вместе с тем экономическое моделирование демонстрирует отсутствие рентабельности всех этиологических тестов в требуемых рамках [44].

Большинство международных клинических рекомендаций позиционирует отсутствие необходимости определения СРБ, уровня лейкоцитов периферической крови и антистрептолизина для решения вопроса об АБТ из-за низкой диагностической значимости или отсутствия таковой [11, 36, 45]. Но поскольку имеются некоторые сведения о пользе совокупной оценки воспалительных маркеров (включая прокальцитонинотест) и Centor/Мс-

Isaac с умеренной чувствительностью [46, 47], они могут быть использованы при отрицательных посевах и сомнительном диагнозе или для раннего прогноза паратонзиллярного и заглоточного абсцессов [23].

Какова польза от применения АБТ?

При предположительно вирусной этиологии ОТ (включая Эпштейна—Барр-ОТ) АБТ не показана, ее следует назначать только при доказанном или высоковероятном стрептококковом ОТ курсом 10 дней [36, 45]. Препаратами выбора являются амоксициллин и пероральные формы цефалоспоринов I и II поколения.

Основная цель применения АБТ длительным курсом — эффективная бактериологическая санация, предупреждение рецидивов, профилактика острой ревматической лихорадки и гломерулонефрита, ассоциированного с *S. pyogenes*. Риск поздних клинических рецидивов БГСА-ОТ после использования цефалоспоринов по сравнению с пенициллином был ниже [48]. Вместе с тем недавний системный обзор эффективности короткого курса АБТ (5 дней), особенно у детей, не выявил увеличения рисков или недостаточной эрадикации БГСА [25], что было подтверждено и более поздним исследованием [49]. Использование АБТ при стрептококковом ОТ значительно сокращает продолжительность заболевания и достаточно быстро снижает выраженность боли в горле и других симптомов [15].

В настоящее время хорошо задокументирована стратегия «бдительного ожидания», направленная на сокращение количества назначений АБТ. В сомнительных случаях, хотя неотложная АБТ и может незначительно сократить продолжительность симптомов, ее отсрочка на 2—3 дня позволяет избежать применения антибиотиков в 60% случаев [50]. Такая тактика с переоценкой симптомов через 2—3 дня у пациентов с неопределенной вероятностью бактериального ОТ представляется разумной.

Высокий уровень доказательств определяет рекомендации не назначать АБТ пациентам из группы низкого риска для лечения и предотвращения ревматической лихорадки и острого гломерулонефрита. Профилактика гнойных осложнений (паратонзиллита и заглоточного абсцесса, острого среднего отита, шейного лимфаденита, мастоидита или острого синусита) не является специфическим показанием для АБТ при ОТ и не требуется большинству пациентов [15].

Есть ли польза от применения других препаратов для лечения боли в горле?

Накоплен достаточный опыт применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и парацетамола для купирования боли в горле у детей и взрослых [15], особенно если учесть рутинное их применение в качестве жаропонижающих средств. Имеются единичные сведения об эффективности местного применения НПВП для облегчения симптомов в низких дозах — флурбипрофена (пастилки 8,75 мг) [51, 52] и ибупрофена (пастилки 25 мг) у взрослых [53]. Это потенциально может уменьшить нагрузку АБТ, принимая во внимание противовоспалительное действие НПВП.

Учитывая, что кортикостероиды демонстрируют скромную эффективность, отсутствие таковой либо отсроченный результат [54, 55] и одновременно обладают плейотропными свойствами, не следует их применять для облегчения боли в горле. Их назначение может быть рассмотрено в особых клинических ситуациях: при тяжелой воспалительной ре-

акции у взрослых [15] или угрозе асфиксии при инфекционном мононуклеозе у детей [36].

В настоящее время широко доступен большой спектр безрецептурных комбинированных препаратов топической терапии боли в горле при ОТ. Они рекомендованы в качестве дополнительного средства российскими клиническими руководствами [36, 45], могут быть использованы изолированно при вирусной этиологии ОТ или когда стрептококковый ОТ маловероятен. Препараты для локального применения выпускаются в виде различных лекарственных форм — спреев, таблеток и пастилок для рассасывания, растворов для орошения и полоскания горла. Помимо обезболивающих, они содержат компоненты, обладающие противовоспалительным (отличным от НПВП), антимикробным и регенерирующим действием, способны повысить эрадикацию БГСА и вирусов, ускорить выздоровление. Вместе с тем эффективность и безопасность таких препаратов должна быть доказана в соответствии с надлежащей клинической практикой. Также следует помнить, что спреи не рекомендованы для применения у детей <3 лет, а по некоторым данным <5 лет, из-за риска рефлексорного ларингоспазма [36].

Фиксированной комбинацией, которая может быть успешно использована в клинической практике у пациентов старше 6 лет, является бензалкония хлорид + тиротрицин + бензокаин (Доритрицин) в связи с достаточным научным и клиническим опытом применения как при вирусном тонзиллофарингите (в качестве единственного средства лечения), так и при бактериальном (одновременно с АБТ) [56—61]. Тиротрицин, один из трех компонентов препарата, является антимикробным пептидом, продуцируется *Bacillus brevis* (пробиотический вид для коммерческого применения), состоит из тироцидинов и грамицидинов и применяется для топического лечения заболеваний слизистых оболочек и кожи в течение уже более 60 лет [62, 63]. Широкий спектр антимикробной активности (главным образом, в отношении грамположительных бактерий и грибов) [64, 65], отсутствие негативных эффектов на окружающую микрофлору, поразительно низкий риск развития резистентности, а также вновь установленные биологические свойства, по мнению исследователей, могут быть основанием для расширения сферы применения [62, 63, 66]. Сочетание тиротрицина с анестетиком и противовоспалительным компонентом местного действия при высоком профиле безопасности — вполне разумный подход, который обеспечивает быстрое облегчение симптомов и может быть средством этиопатогенетического лечения ОТ без повреждения окружающей микробиоты. Отвечающие требованиям GMP исследования продемонстрировали сокращение боли в горле в течение 2 ч, достижение полной ремиссии в течение 3 дней, более быстрое выздоровление по сравнению с плацебо, возможность двукратного сокращения курса АБТ без рецидивов бактериального ОТ в течение 1 года. В контексте изучаемой темы важно, что приверженность лечению пациентов была высокой, а это является мощным фактором достижения успеха взаимодействий врача и пациента [58, 61].

В последние годы представлены некоторые доказательства эффективности и хорошей переносимости пастилок и спрея гидрохлорида амброксола в умеренных дозах, причем увеличение дозы не принесло значимого результата. Эффективность может быть осуществлена за счет возможного анестезирующего и противовирусного действий [67—69].

Пастилки с гексилрезорцином (amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol АМС/DCВА) в сочетании с лидокаином или без него, вероятно, могут принести пользу пациентам без признаков стрептококкового ОТ и осложнений для облегчения боли в горле [70, 71]. Показан быстрый антибактериальный эффект АМС/DCВА [72].

Имеется недостаточно доказательств для строгих рекомендаций по применению препаратов на основе других субстанций. Существуют сообщения о некоторых успехах применения фитопрепаратов, включая используемые в китайской медицине [73—78], гомеопатических препаратов с фиксированным составом в твердой или жидкой рецептуре *Aconitum* + *Atropinum sulfuricum* + *Mercurius cyanatus* [79], *Phytolacca americana* + *Guajacum officinale* + *Capsicum annuum* [80] или другого состава [81, 82]. Необходимы дополнительные исследования, которые позволят определить точные преимущества последних.

В целом препараты топического действия могут облегчить боль в горле в соответствии с ожиданиями пациентов и уменьшить нагрузку АБТ, однако сложная схема применения некоторых из них потенциально снижает compliance пациентов и предпочтения врачей.

Какие факторы могут повлиять на эффективность лечения ОТ?

Клиническая неэффективность АБТ определяется как наличие клинических симптомов и отсутствие результатов лечения >5 дней. Бактериологическая неудача антимикробной терапии определяется как обнаружение БГСА или его антигенов путем посева или с помощью быстрого стрептотеста в течение 5 дней [83].

Примерно у 35% пациентов не удается достичь эрадикации БГСА после 10-дневного курса пенициллина [84]. Причин этому может быть несколько: несоблюдение дозы и длительности курса, недостаточное внутриклеточное проникновение при способности БГСА выживать внутри нее, кооперация БГСА с *Moraxella catarrhalis*, дисбиотические изменения локуса, способствующие конкурентным преимуществам БГСА (за счет продукции бактериоцинов и/или конкуренции за питательные вещества с комменсалами), устойчивость или толерантность к АБТ, резистентность к антибактериальным препаратам, продукция β-лактамаз окружающими бактериями, повторное заражение [83].

Имеются убедительные доказательства большей эффективности цефалоспоринов, клиндамицина и амоксициллина, чем пенициллина, для достижения санации от БГСА и снижения риска повторных эпизодов ОТ. Тем самым эти антибиотики могут быть достойным вариантом лечения эпизодов рецидивирующего тонзиллита [85, 86]. Однако выявлена высокая (более значительная у взрослых, чем у детей) устойчивость БГСА к эритромицину, который (включая другие макролиды) в настоящий момент не может быть препаратом выбора лечения ОТ [87].

Вопрос о применении средств, улучшающих состояние окружающей БГСА микробиоты, изучен недостаточно, хотя сообщалось, что она играет существенную роль в развитии респираторных инфекций [88, 89]. Хотя данных недостаточно, можно свидетельствовать, что применение пробиотиков *S. salivarius* K12 для лечения ОТ у взрослых не выявило убедительных преимуществ [90, 91]. Вместе с тем выбор более подходящего пробиотика и более высокая эффективность в детском возрасте должны быть учтены в клинической практике [92, 93].

Заключение

Наряду с известными проблемами в области лечения ОТ и тонзиллофарингита (широкий спектр возможных возбудителей и их сочетаний, отсутствие мощных инструментов для дифференциальной этиологической диагностики и специфических вакцин, трудный выбор АБТ) данная работа продемонстрировала самую актуальную на сегодня проблему в этой области — потребность резкого снижения АБТ-нагрузки на пациентов с ОТ и весомую роль субъективных факторов, которые влияют на выбор специалистов. Спектр этих факторов широк — от личных предпочтений врачей и потребности оправдать ожидания пациентов до определенной несогласованности международных клинических рекомендаций. Насущной потребностью здравоохранения во всем мире является объединение усилий по борьбе с антибиотикорезистентностью, стратегия по снижению которой принята и в России [94]. В данном контексте и учитывая высокий «резерв» возможного сокращения АБТ (ОТ — наиболее частое клиническое состояние, когда назначаются антибиотики у детей и взрослых), рабо-

та в этом направлении должна, безусловно, проводиться. Ее основными направлениями могут быть консолидация мнения научных сообществ для принятия международных рекомендаций по наилучшему ведению больных ОТ, проведение клинических исследований, которые определяют оптимальный курс АБТ для лечения бактериального ОТ, а также (что наиболее актуально) разработают альтернативные стратегии с применением препаратов топического действия для лечения боли в горле и пробиотиков в качестве адъювантов. Эти исследования могут способствовать уверенности врачей, повысят результат и удовлетворят потребности пациентов. Увеличение доступности к скрининговому обследованию на БГСА у постели больного, образовательные мероприятия для врачей и населения могут также значительно помочь решению проблемы.

Финансирование: данная работа не финансировалась из дополнительных источников.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(4):973-987. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3872-6>
- Van der Velden AW, Sessa A, Altiner A, Pignatari ACC, Shephard A. Patients with Sore Throat: A Survey of Self-Management and Healthcare-Seeking Behavior in 13 Countries Worldwide. *Pragmat Obs Res.* 2020;11:91-102. <https://doi.org/10.2147/POR.S255872>
- Luo R, Sickler J, Vahidnia F, Lee YC, Frogner B, Thompson M. Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis in the United States, 2011—2015. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):193. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3835-4>
- Tran J, Danchin M, C Steer A, Pirota M. Management of sore throat in primary care. *Aust J Gen Pract.* 2018;47(7):485-489. <https://doi.org/10.31128/AJGP-11-17-4393>
- Gulliford MC, Dregan A, Moore MV, Ashworth M, Staa TV, McCann G, Charlton J, Yardley L, Little P, McDermott L. Continued high rates of antibiotic prescribing to adults with respiratory tract infection: survey of 568 UK general practices. *BMJ Open.* 2014;4(10):e006245. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006245>
- Nejashmikh VR, Stojkowska S, Topuzovska IK, Stavrikj K. Evidence Based Practice in Using Antibiotics for Acute Tonsillitis in Primary Care Practice. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2017;38(2):63-68. <https://doi.org/10.1515/prilozi-2017-0023>
- Braithwaite J, Hibbert PD, Jaffe A, White L, Cowell CT, Harris MF, Runciman WB, Hallahan AR, Wheaton G, Williams HM, Murphy E, Molloy CJ, Wiles LK, Ramanathan S, Arnolda G, Ting HP, Hooper TD, Szabo N, Wakefield JG, Hughes CF, Schmiede A, Dalton C, Dalton S, Holt J, Donaldson L, Kelley E, Lilford R, Lachman P, Muething S. Quality of Health Care for Children in Australia, 2012—2013. *JAMA.* 2018;319(11):1113-1124. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0162>
- Williams MR, Greene G, Naik G, Hughes K, Butler CC, Hay AD. Antibiotic prescribing quality for children in primary care: an observational study. *Br J Gen Pract.* 2018;68(667):90-96. <https://doi.org/10.3399/bjgp18X694409>
- Tyrstrup M, van der Velden A, Engstrom S, Goderis G, Molstad S, Verheij T, Coenen S, Adriaenssens N. Antibiotic prescribing in relation to diagnoses and consultation rates in Belgium, the Netherlands and Sweden: use of European quality indicators. *Scand J Prim Health Care.* 2017;35(1):10-18. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28277045. <https://doi.org/10.1080/02813432.2017.1288680>
- Gunnarsson R, Ebell MH, Wächtler H, Manchal N, Reid L, Malmberg S, Hawkey S, Hay AD, Hedin K, Sundvall PD. Association between guidelines and medical practitioners' perception of best management for patients attending with an apparently uncomplicated acute sore throat: a cross-sectional survey in five countries. *BMJ Open.* 2020;10(9):e037884. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037884>
- Fletcher-Lartey S, Yee M, Gaarslev C, Khan R. Why do general practitioners prescribe antibiotics for upper respiratory tract infections to meet patient expectations: a mixed methods study. *BMJ Open.* 2016;6(10):e012244. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012244>
- Sykes EA, Wu V, Beyea MM, Simpson MTW, Beyea JA. Pharyngite: Approche diagnostique et thérapeutique. *Can Fam Physician.* 2020;66(4):e119-e126. French.
- Hsieh TH, Chen PY, Huang FL, Wang JD, Wang LC, Lin HK, Lin HC, Hsieh HY, Yu MK, Chang CF, Chuang TY, Lee CY. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(5):328-332. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2010.08.009>
- Takács A, Szűcs D, Terhes G. Lapedékes tonsilla gyermekkorban. Hogyan csökkenthető az indokolatlan antibiotikumfelhasználás? [Exudative tonsillitis in children. How can we reduce the unnecessary antibiotic consumption?]. *Orv Hetil.* 2020;161(2):50-55. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31618>
- ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(suppl 1):1-28. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x>
- Esposito S, Blasi F, Bosis S, Droghetti R, Faelli N, Lastrico A, Principi N. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol.* 2004;53(Pt 7):645-651. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05487-0>

17. Holm K, Bank S, Nielsen H, Kristensen LH, Prag J, Jensen A. The role of *Fusobacterium necrophorum* in pharyngotonsillitis — A review. *Anaerobe*. 2016;42:89–97. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.09.006>
18. Marchello C, Ebell MH. Prevalence of Group C Streptococcus and *Fusobacterium Necrophorum* in Patients With Sore Throat: A Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2016;14(6):567–574. <https://doi.org/10.1370/afm.2005>
19. Roggen I, van Berlaer G, Gordts F, Pierard D, Hubloue I. Centor criteria in children in a paediatric emergency department: for what it is worth. *BMJ Open*. 2013;3(4). pii: e002712. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002712>
20. Morais S, Teles A, Ramalheira E, Roseta J. Streptococcal pharyngitis: clinical suspicion versus diagnosis. *Acta Med Port*. 2009;22(6):773–778.
21. Oliver J, Malliya Wadu E, Piers N, Moreland NJ, Williamson DA, Baker MG. Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):e0006335. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006335>
22. Zeng L, Hu D, Choonara I, Mu D, Zhang L, Li X, Zhang Z, Hu Z, Quan S. A prospective study of the use of antibiotics in the Emergency Department of a Chinese University Hospital. *Int J Pharm Pract*. 2017;25(1):89–92. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12335>
23. Gahleitner C, Hofauer B, Stark T, Knopf A. Predisposing factors and management of complications in acute tonsillitis. *Acta Otolaryngol*. 2016;136(9):964–968. <https://doi.org/10.3109/00016489.2016.1170202>
24. Stevens DL, Bryant AE. Severe Group A Streptococcal Infections. 2016 Feb 10. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]*. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Accessed 15 September 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333425/>
25. Rojas-Ramírez C, Kramer-Urrutia T, Cifuentes L. Is a short-course antibiotic treatment effective for streptococcal tonsillopharyngitis in children? *Medwave*. 2017;17(suppl1):e6873. <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.6873>
26. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, Pasternack M, Thienemann M, Williams K, Walter J, Swedo SE; PANS Collaborative Consortium. Clinical Evaluation of Youth with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):3–13. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0084>
27. Little P, Hobbs FD, Moore M, Mant D, Williamson I, McNulty C, Cheng YE, Leydon G, McManus R, Kelly J, Barnett J, Glasziou P, Mullee M; PRISM investigators. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ*. 2013;347:f5806. Erratum in: *BMJ*. 2018 Mar 5;360:k1068. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5806>
28. Shapiro DJ, Lindgren CE, Neuman MI, Fine AM. Viral Features and Testing for Streptococcal Pharyngitis. *Pediatrics*. 2017;139(5). pii: e20163403. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3403>
29. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD010502. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010502.pub2>
30. André M, Hedin K, Håkansson A, Mölstad S, Rodhe N, Petersson C. More physician consultations and antibiotic prescriptions in families with high concern about infectious illness—adequate response to infection-prone child or self-fulfilling prophecy? *Fam Pract*. 2007;24(4):302–307. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmm016>
31. Ivanovska V, Hek K, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, van Dijk L. Age-Specific Antibiotic Prescribing and Adherence to Guidelines in Pediatric Patients in Primary Care. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(3):218–223. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001757>
32. Paluck E, Katzenstein D, Frankish CJ, Herbert CP, Milner R, Speert D, Chambers K. Prescribing practices and attitudes toward giving children antibiotics. *Can Fam Physician*. 2001;47:521–527.
33. Ashworth M, White P, Jongsma H, Schofield P, Armstrong D. Antibiotic prescribing and patient satisfaction in primary care in England: cross-sectional analysis of national patient survey data and prescribing data. *Br J Gen Pract*. 2016;66(642):40–46. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X688105>
34. Simpson SA, Wood F, Butler CC. General practitioners' perceptions of antimicrobial resistance: a qualitative study. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(2):292–296. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl467>
35. O'Connor R, O'Doherty J, O'Regan A, Dunne C. Antibiotic use for acute respiratory tract infections (ARTI) in primary care; what factors affect prescribing and why is it important? A narrative review. *Ir J Med Sci*. 2018;187(4):969–986. <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1774-5>
36. Клинические рекомендации. Острый тонзиллит у детей. Союз педиатров России. 2016. Последнее обращение 16 сентября 2020 г. *Clinical guidelines. Acute tonsillitis in children. Union of Pediatricians of Russia*. 2016. Last accessed September 16, 2020. (In Russ.). https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_oton.pdf
37. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):86–102. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>
38. Piñeiro Pérez R, Hijano Bandera F, Alvez González F, Fernández Landaluce A, Silva Rico JC, Pérez Cánovas C, Calvo Rey C, Cilleruelo Ortega MJ. Consensus document on the diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. *Pediatr (Barc)*. 2011;75(5):342.e1–13. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.07.015>
39. Barbosa Júnior AR, Oliveira CD, Fontes MJ, Lasmar LM, Camargos PA. Diagnóstico da faringoamigdalite estreptocócica em crianças e adolescentes: limitações do quadro clínico [Diagnosis of streptococcal pharyngotonsillitis in children and adolescents: clinical picture limitations]. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(4):285–291. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2014.04.001>
40. Mistik S, Gokahmetoglu S, Balci E, Onuk FA. Sore throat in primary care project: a clinical score to diagnose viral sore throat. *Fam Pract*. 2015;32(3):263–268. <https://doi.org/10.1093/fampra/cm015>
41. Stefaniuk E, Bosacka K, Wanke-Rytt M, Hryniewicz W. The use of rapid test QuikRead go Strep A in bacterial pharyngotonsillitis diagnosing and therapeutic decisions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(10):1733–1738. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-2986-8>
42. Little P, Hobbs FD, Moore M, Mant D, Williamson I, McNulty C, Lasseter G, Cheng MY, Leydon G, McDermott L, Turner D, Pinedo-Villanueva R, Raftery J, Glasziou P, Mullee M; PRISM investigators. PRISM primary care Streptococcal Management (PRISM) study: in vitro study, diagnostic cohorts and a pragmatic adaptive randomised controlled trial with nested qualitative study and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess*. 2014;18(6):vii–xxv:1–101. Erratum in: *Health Technol Assess*. 2018 Oct;18(6):103–104. <https://doi.org/10.3310/hta18060>
43. Orda U, Mitra B, Orda S, Fitzgerald M, Gunnarsson R, Rofe G, Dargan A. Point of care testing for group A streptococci in patients

- presenting with pharyngitis will improve appropriate antibiotic prescription. *Emerg Med Australas*. 2016;28(2):199-204. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.12567>
44. Fraser H, Gallacher D, Achana F, Court R, Taylor-Phillips S, Nduka C, Stinton C, Willans R, Gill P, Mistry H. Rapid antigen detection and molecular tests for group A streptococcal infections for acute sore throat: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2020;24(31):1-232. <https://doi.org/10.3310/hta24310>
 45. Клинические рекомендации. Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. *Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов*. 2014. Последнее обновление 16 сентября 2020 г. Clinical guidelines. Differential diagnosis and treatment of acute tonsillpharyngitis. *National Medical Association of Otorhinolaryngologists*. 2014. Retrieved September 16, 2020. (In Russ.). www.nmaoru.org/files/KR306%20Tonzillofaringit.pdf
 46. Koo CY, Eisenhut M. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Can inflammatory markers distinguish streptococcal from viral tonsillitis? *Emerg Med J*. 2011;28(8):715-717. <https://doi.org/10.1136/emj.2010.099531>
 47. Christensen AM, Thomsen MK, Ovesen T, Klug TE. Are procalcitonin or other infection markers useful in the detection of group A streptococcal acute tonsillitis? *Scand J Infect Dis*. 2014;46(5):376-383. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.885656>
 48. Van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H., Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD004406. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004406.pub4>
 49. Skoog Ståhlgren G, Tyrstrup M, Edlund C, Giske CG, Mölsted S, Norman C, Rystedt K, Sundvall PD, Hedin K. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ*. 2019;367:15337. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5337>
 50. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD004417. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004417.pub5>
 51. Schachtel B, Aspley S, Shephard A, Shea T, Smith G, Schachtel E. Utility of the sore throat pain model in a multiple-dose assessment of the acute analgesic flurbiprofen: a randomized controlled study. *Trials*. 2014;15:263. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-263>
 52. De Looze F, Shephard A, Smith AB. Locally Delivered Flurbiprofen 8.75 mg for Treatment and Prevention of Sore Throat: A Narrative Review of Clinical Studies. *J Pain Res*. 2019;12:3477-3509. <https://doi.org/10.2147/JPR.S221706>
 53. Bouroubi A, Donazzolo Y, Donath F, Eccles R, Russo M, Harnabillet N, Gautier S, Montagne A. Pain relief of sore throat with a new anti-inflammatory throat lozenge, ibuprofen 25 mg: A randomised, double-blind, placebo-controlled, international phase III study. *Int J Clin Pract*. 2017;71(9). <https://doi.org/10.1111/ijcp.12961>
 54. Hayward GN, Hay AD, Moore MV, Jawad S, Williams N, Voysey M, Cook J, Allen J, Thompson M, Little P, Perera R, Wolstenholme J, Harman K, Heneghan C. Effect of Oral Dexamethasone Without Immediate Antibiotics vs Placebo on Acute Sore Throat in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(15):1535-1543. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3417>
 55. De Cassan S, Thompson MJ, Perera R, Glasziou PP, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hayward G. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD008268. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008268.pub3>
 56. Кулакова Л.А. Опыт клинического применения препарата «Доритрицин» у пациентов с фарингитом. *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*. 2014;1:31-35. Kulakova LA. Experience of clinical use of the drug «Doritracin» in patients with pharyngitis. *Medicines and rational pharmacotherapy*. 2014;1:31-35. (In Russ.).
 57. Зорина О.А., Петрухина Н.Б., Козлова Л.М. Лечение афтозного стоматита у подростков. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11:3. Zorina OA, Petrukhina NB, Kozlova LM. Treatment of aphthous stomatitis in adolescents. *Pediatric Pharmacology*. 2014;11:3. (In Russ.).
 58. Мескина Е.Р., Сташко Т.В., Галкина Л.А. Сочетанное применение антибактериальных препаратов системного и местного действия как альтернативная стратегия лечения острого гнойного тонзиллита у детей и подростков. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(4):41-49. Meskina ER, Stashko TV, Galkina LA. Combined use of systemic and local antibacterial drugs as an alternative strategy for the treatment of acute purulent tonsillitis in children and adolescents. *Practical Pediatrics*. 2018;13(4):41-9. (In Russ.).
 59. Пальм Ю. Эффективность и безопасность трехкомпонентного препарата Доритрицин при лечении пациентов с острым фарингитом: результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого параллельного исследования (DoriPha). *Детская оториноларингология*. 2019;2:24-28. Palm Y. Efficacy and safety of the triple drug Dorithricin in the treatment of patients with acute pharyngitis: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study (DoriPha). *Pediatric otorhinolaryngology*. 2019;2:24-28. (In Russ.).
 60. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О. Боль в горле. Современные подходы к лечению. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85:4:35-39. Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Nikolaeva YuO. Sore throat. Modern approaches to treatment. *Bulletin of otorhinolaryngology*. 2020;85:4:35-39. (In Russ.).
 61. Palm J, Fuchs K, Stammer H, Schumacher-Stimpfl A, Milde J; DoriPha investigators. Efficacy and safety of a triple active sore throat lozenge in the treatment of patients with acute pharyngitis: Results of a multi-centre, randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trial (DoriPha). *Int J Clin Pract*. 2018;72(12):e13272. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30329199; PMCID: PMC6282512. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13272>
 62. Yang X, Yousef AE. Antimicrobial peptides produced by *Brevibacillus* spp.: structure, classification and bioactivity: a mini review. *World J Microbiol Biotechnol*. 2018;34(4):57. <https://doi.org/10.1007/s11274-018-2437-4>
 63. Lang C, Staiger C. Tyrothricin — An underrated agent for the treatment of bacterial skin infections and superficial wounds? *Pharmazie*. 2016;71(6):299-305.
 64. Ruckdeschel G, Beaufort F, Nahler G, Belzer O. In vitro antibacterial activity of gramicidin and tyrothricin. *Arzneimittelforschung*. 1983;33(12):1620-1622.
 65. Kretschmar M, Nichterlein T, Nebe CT, Hof H, Burger KJ. Fungicidal effect of tyrothricin on *Candida albicans*. *Mycoses*. 1996;39(1-2):45-50.
 66. Korting HC, Schöllmann C, Stauss-Grabo M, Schäfer-Korting M. Antimicrobial peptides and skin: a paradigm of translational medicine. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25(6):323-334. <https://doi.org/10.1159/000341990>
 67. Fischer J, Pschorn U, Vix JM, Peil H, Aicher B, Müller A, de Mey C. Efficacy and tolerability of ambroxol hydrochloride loz-

- enges in sore throat. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials regarding the local anaesthetic properties. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(4):256-263.
https://doi.org/10.1055/s-0031-1299889
68. De Mey C, Koelsch S, Richter E, Pohlmann T, Sousa R. Efficacy and Safety of Ambroxol Lozenges in the Treatment of Acute Uncomplicated Sore Throat — a Pooled Analysis. *Drug Res (Stuttg)*. 2016;66(7):384-392.
https://doi.org/10.1055/s-0042-107788
69. De Mey C, Patel J, Lakha DR, Richter E, Koelsch S. Efficacy and Safety of an Oral Ambroxol Spray in the Treatment of Acute Uncomplicated Sore Throat. *Drug Res (Stuttg)*. 2015;65(12):658-667.
https://doi.org/10.1055/s-0035-1547229
70. Weckmann G, Hauptmann-Voß A, Baumeister SE, Klötzer C, Chenot JF. Efficacy of AMC/DCBA lozenges for sore throat: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2017;71(10).
https://doi.org/10.1111/ijcp.13002
71. McNally D, Shephard A, Field E. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of a single dose of an amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol plus lidocaine lozenge or a hexylresorcinol lozenge for the treatment of acute sore throat due to upper respiratory tract infection. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(2):281-294.
https://doi.org/10.18433/j31309
72. Matthews D, Adegoke O, Shephard A. Bactericidal activity of hexylresorcinol lozenges against oropharyngeal organisms associated with acute sore throat. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):99.
https://doi.org/10.1186/s13104-020-04954-1
73. Popovych V, Koshe I, Malofichuk A, Pyletska L, Semeniuk A, Filippova O, Orlovska R. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(2):265-273.
https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.10.012
74. Bakhsh ZA, Al-Khatib TA, Al-Muhayawi SM, ElAssouli SM, Elfiky IA, Mourad SA. Evaluating the therapeutic efficacy, tolerability, and safety of an aqueous extract of *Costus speciosus* rhizome in acute pharyngitis and acute tonsillitis. A pilot study. *Saudi Med J*. 2015;36(8):997-1000.
https://doi.org/10.15537/smj.2015.8.11377
75. Shevrygin BV, Manuilov BM, Kaziakhmedov EA, Demina EN. Terapevticheskaia éffektivnost' novogo preparata Faringal pri ostrykh vospalitel'nykh zabolevaniyakh glotki i mindalin u detei [Therapeutic efficacy of the new drug Pharingal in acute inflammations of pharynx and tonsils in children]. *Antibiot Khimioter*. 2000;45(12):34-36.
76. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Исаева Е.К., Гаспарян С.Ф., Погосова И.Е., Щепин Н.В., Эффективность и безопасность применения ирригационного спрея для горла в комплексной терапии воспалительных заболеваний ротоглотки в детском возрасте. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(1):72-76. Soldatskiy YL, Lnufrueva UL, Isaeva EK, Gasparyan SF, Pogosova IE, Shchepin NV, Efficiency and safety of the use of an irrigation spray for the throat in the complex therapy of inflammatory diseases of the oropharynx in childhood. *Pediatric Formacology*. 2011;8(1):72-76. (In Russ.).
77. Bereznoy VV, Riley DS, Wassmer G, Heger M. Efficacy of extract of *Pelargonium sidoides* in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med*. 2003;9(5):68-79.
78. Huang Y, Wu T, Zeng L, Li S. Chinese medicinal herbs for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD004877.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD004877.pub3
79. Мелехина ЕВ, Музыка АД, Плоскирева АА, Сидельникова ЭС, Погорелова ОО, Горелов АВ. Комплексный подход к терапии острых тонзиллофарингитов у детей старше 1 года. *Русский медицинский журнал*. 2019;27(10):22-25. Melekhina EV, Muzyka AD, Ploskireva AA, Sidelnikova ES, Pogorelova OO, Gorelov AV. An integrated approach to the treatment of acute tonsillopharyngitis in children over 1 year old. *Russian medical journal*. 2019;27(10):22-25. (In Russ.).
80. Wiesenauer M. Comparison of solid and liquid forms of homeopathic remedies for tonsillitis. *Adv Ther*. 1998;15(6):362-371.
81. Сафроненко Л.А., Бутко И.Л., Гончарова Е.Л. Оценка клинической эффективности применения препарата тонзилгон в лечении острого тонзиллита у детей дошкольного возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(6):204-207. Safronenko LA, Butko IL, Goncharova EL. Evaluation of the clinical efficacy of the drug tonsilgon in the treatment of acute tonsillitis in preschool children. *Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky*. 2017;96(6):204-207. (In Russ.).
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-204-207
82. Кошир П. Сравнительное исследование терапевтической эквивалентности, исследуемой и стандартной фиксированной комбинации 3 мг бензидамина гидрохлорида и 1 мг цетилипидина хлорида в лечении боли в горле, связанной с инфекциями верхних дыхательных путей. *Современная педиатрия*. 2017;2:59-65. Kosheer P. Comparative study of therapeutic equivalence between investigational and standard fixed combination of 3 mg benzydamine hydrochloride and 1 mg cetylpyridinium chloride in the treatment of sore throat associated with upper respiratory tract infections. *Modern pediatrics*. 2017;2:59-65. (In Russ.).
83. Brook I. Treatment Challenges of Group A Beta-hemolytic Streptococcal Pharyngo-Tonsillitis. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2017;21(3):286-296.
https://doi.org/10.1055/s-0036-1584294
84. Kaplan EL, Chhatwal GS, Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and pathogenetic implications. *Clin Infect Dis*. 2006;43(11):1398-1406.
85. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2004;38(11):1526-1534.
86. Munck H, Jørgensen AW, Klug TE. Antibiotics for recurrent acute pharyngo-tonsillitis: systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(7):1221-1230.
https://doi.org/10.1007/s10096-018-3245-3
87. Montes M, Tamayo E, Mojica C, Garcia-Arenzana JM, Esnal O, Pérez-Trallero E. What causes decreased erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*? Dynamics of four clones in a southern European region from 2005 to 2012. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(6):1474-1482.
https://doi.org/10.1093/jac/dku039
88. Libertucci J, Young VB. The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat Microbiol*. 2019;4(1):35-45.
https://doi.org/10.1038/s41564-018-0278-4
89. Esposito S, Principi N. Impact of nasopharyngeal microbiota on the development of respiratory tract diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(1):1-7.
https://doi.org/10.1007/s10096-017-3076-7
90. Gilbey P, Livshits L, Sharabi-Nov A, Avraham Y, Miron D. Probiotics in addition to antibiotics for the treatment of acute tonsillitis: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(5):1011-1015.
https://doi.org/10.1007/s10096-015-2315-z
91. Wilcox CR, Stuart B, Leaver H, Lown M, Willcox M, Moore M, Little P. Effectiveness of the probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for the treatment and/or prevention of sore throat: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(6):673-680.
https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.031

92. Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Целипанова Е.Е., Галкина Л.А., Савицкая Н.А., Бочкарева Н.М., Середина Е.Ю., Пожалостина Л.В., Воропаева Е.А. Клинико-лабораторные показатели у больных инфекционными кишечными и респираторными заболеваниями при включении в терапию пробиотиков. *Инфекционные болезни*. 2011;8(4):21-28. Feklisova LV, Meskina EP, Tselipanova EE, Galkina LA, Savitskaya NA, Bochkareva NM, Seredina EYu, Pozhalostina LV, Voropaeva EA. Clinical and laboratory parameters in patients with infectious intestinal and respiratory diseases when probiotics are included in therapy. *Infectious diseases*. 2011;8(4):21-28. (In Russ.).
93. Феклисова Л.В., Ющук Н.Д., Аликеева Г.К. Результаты многоцентровых исследований назначения сорбированного поликомпонентного препарата-пробиотика детям и взрослым при инфекционной патологии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2015;1(10):66-76. Feklisova LV, Yushchuk ND, Alikeeva GK. Results of multicenter studies of the appointment of a sorbed multicomponent probiotic preparation for children and adults with infectious pathology. *Infectious Diseases: News, Opinions, Education*. 2015;1(10):66-76. (In Russ.).
94. *Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации*. 2016 г. Под ред. Яковлева С.В., Сидоренко С.В., Рафальского В.В., Спичак Т.В. М.: Издательство «Пре100 Принт»; 2016. *Strategy and tactics for the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Eurasian clinical guidelines*. 2016 year. ed. Yakovleva S.V., Sidorenko S.V., Rafalsky V.V., Spichak T.V. M.: Publishing house «Pre100 Print»; 2016. (In Russ.).

Поступила: 22.10.2020

Received: 22.10.2020

Принята к печати: 16.12.2020

Accepted: 16.12.2020