

## ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТЫ. ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОДНОЗНАЧЕН?

**Т.И. ГАРАЩЕНКО, д.м.н., профессор, Н.Э. БОЙКОВА, к.м.н. Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва**

Симптомокомплекс боли в глотке как самостоятельная жалоба или в сочетании с лихорадкой, кашлем, ринитом является наиболее частой причиной экстренной обращаемости к педиатрам амбулаторно-поликлинической службы. В структуре же лор-патологии на заболевания глотки приходится 40% у детей и 20-30% у взрослых [1, 2].

Особенностью диагностики острых тонзиллофарингитов у детей является то, что этот симптомокомплекс может быть предвестником общих детских инфекций (корь, скарлатина, краснуха, инфекционный мононуклеоз), особо опасных инфекций (чума, туляремия, тиф и др.) [1].

**Рисунок 1. Этиология острого фарингита**

### **Бактерии – 30%**

β-гемолитические стрептококки группы А (БГСА) – 15–36%

#### *Редко:*

Стрептококки группы С, G

*Neisseria gonorrhoeae*

*Corynebacterium diphtheriae*

*Corynebacterium haemolyticum* < 1%

### **Вирусы – 40%**

Риновирусы, РС-вирусы, аденовирусы, вирусы парагриппа и др.

### **Возбудитель не выделен – 30%**

Linder J.A, et al JAMA. 2005; 294 (18): 2315-22

У детей причиной острых тонзиллофарингитов в 30% случаев являются бактерии, в 15--40% -- вирусы, а идиопатические причины составляют 20--25%, у взрослых доля бактериальных возбудителей лишь 5-10%, преобладают вирусные инфекции (30--60%), другие факторы (30--65%), указанные выше [4]. Бактериальный тонзиллофарингит встречается примерно в трети случаев подтвержденной бактериальной природы. Для этого требуется ряд исследований, включая серологические, исследование ПЦР в секретах и соскобах слизистых

оболочек, культуральный и экспресс-методы (рис. 1).

Острые тонзиллиты могут быть вызваны различными возбудителями, преобладающее влияние определяется во многом рядом эпидемических составляющих, таких как возраст пациента, время года и даже географическая среда [3, 4]. Тонзиллофарингиты, вызванные вирусом гриппа, парагриппа, аденовирусами (35,9%), коронавирусами, РСВ (29%), как правило, возникают в осенне-зимний период.

Другие внутриклеточные патогены -- *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* также способны поражать большие организованные детские коллективы раз в 4--6 лет в период с августа по январь. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* как возбудители острых тонзиллофарингитов высеваются у детей соответственно в 10--24 и 5--21% случаев в зависимости от возраста [5] (рис. 2).

**Рисунок 2. Роль атипичных возбудителей в этиологии острого фарингита**



**Рисунок 3. Инфекции, вызванные атипичными возбудителями, у детей с тяжелым течением рецидивирующих тонзиллофарингитов**



В исследовании, проведенном S. Esposito с соавт. (2008) [6], при выявлении ведущего возбудителя у детей с рецидивирующим тяжелым течением тонзиллофарингита на долю т. н. атипичных возбудителей как ведущего фактора в развитии заболевания, приходится до 74,6% в сравнении с детьми, страдающими синдромом обструктивного апноэ - 6,8% (рис.3).

О причастности атипичных возбудителей, особенно *Chlamidium pneumoniae*, к развитию острых аденоидитов, гипертрофии глоточной миндалины указывают данные E. Normann с соавт. (2001), которые, используя иммуногистохимический метод, из 69 детей данный возбудитель обнаружили у 68 пациентов (98,6%), а Zaleska, Kvecicka с соавт. (2006), используя ИФА, при исследовании удаленной глоточной миндалины получили положительный результат на наличие *Chl. Pneumoniae* у 26,4% [21, 22].

*Chl. pneumoniae* выделяется у 41,7--44,3% детей из ткани удаленных аденоидов и миндалин

при хронических аденоидитах, фарингитах, у 45% -- в соскобе задней стенки глотки, в ассоциации с другими патогенами - у 80% детей.

Методы микробиологической диагностики нестрептококковых острых тонзиллофарингитов представлены в *таблице 1*. Диагноз инфекции, вызванной БГСА, подтверждается данными экспресс-теста посева мазка из зева и/или определения АСЛ-О.

Экспресс-методы дополняют, но не заменяют культуральный метод, особенно у детей [10].

Возбудитель	Метод
Стрептококки группы С и G <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Исследование мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Исследование мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Исследование пленок с использованием селективных питательных сред
Вирус гриппа	Вирусологическое исследование мокроты, мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки, мазок из носа
Вирус простого герпеса	Тест Tzanck или вирусологическое исследование
ВИЧ	Обнаружение вируса (ПЦР или обнаружение р24) при отрицательных серологических исследованиях
Вирус Эпштейна -- Барр	Тест на определение антител
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Тест на определение антител IgM, IgE (ПЦР)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Тест на определение антител IgM, IgA, IgE, исследование назофарингеального аспирата (ПЦР)

БГСА-тонзиллит является воздушно-капельной инфекцией. Источником заражения становятся больные или носители, если имеется тесный контакт или высокая степень обсемененности. 20% детей школьного возраста могут быть носителями БГСА, особенно в зимне-весенний период, а максимально часто носительство отмечается в возрасте младше 14 лет [5]. Такие заболевания приходятся на осень и весну, среди причин острых тонзиллофарингитов у детей старше 5 лет на долю БГСА приходится от 35 до 50% случаев [3], тогда как у детей до 5 лет доля БГСА менее 10%, а ведущими возбудителями являются вирусы, до 20% -- внутриклеточные возбудители [6].

По данным ряда авторов [7], имеются указания на роль стрептококков С и G в этиологии тонзиллофарингитов у детей, гонококковой инфекции у детей [8], коринебактерий дифтерии, *Arcanobacterium haemolyticum* [3].

Микробиологическую диагностику стрептококкового тонзиллофарингита следует проводить у пациентов с симптомами острого тонзиллофарингита:

- при клинических и эпидемиологических признаках (возраст, сезон), указывающих на инфекцию, вызванную БГСА;
- при контакте с больным, у которого доказана стрептококковая этиология фарингита;
- при высокой степени распространения стрептококковых инфекций в регионе.

Таким образом, при острых тонзиллофарингитах у детей среди бактериальных возбудителей наиболее часто встречается бета-гемолитический стрептококк групп А, С, G и группа респираторных внутриклеточных возбудителей (*M. pneum.*, *Chl. pneum.*).

Основной вопрос, который стоит перед педиатром, - необходимость назначения антибактериальных препаратов антимикробной направленности, предотвращении осложнений (паратонзиллит, ревматизм, гломерулонефрит).

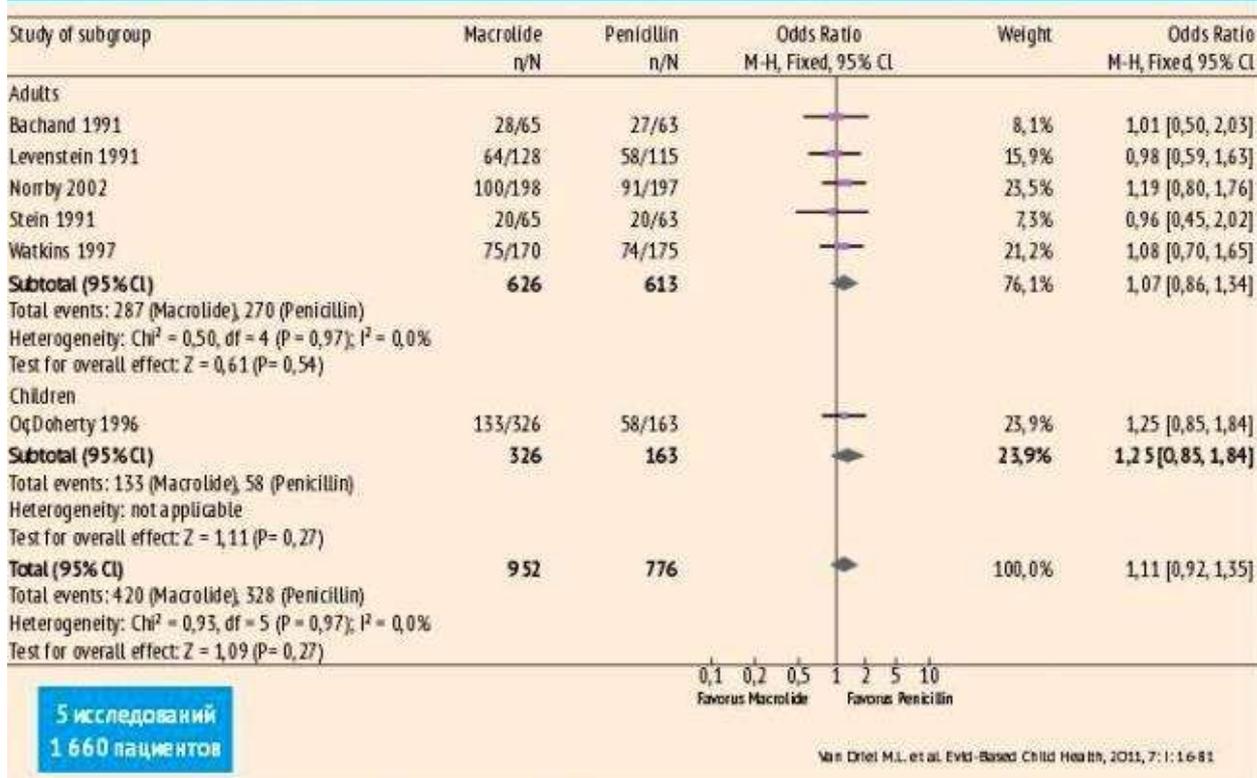
При выборе антибактериального препарата помогает условное разделение острых тонзиллитов, фарингитов на катаральные (эритематозные), везикулярные, пленчатые. БГСА-тонзиллиты могут протекать как в виде катаральной ангины, так и пленчатой (в виде лакунарного или фолликулярного тонзиллофарингита).

При катаральных (эритематозных) формах острых тонзиллитов, фарингитов ведущими возбудителями являются вирусы (риновирус, ротавирус, парагрипп, аденовирус, вирус гриппа А и В, герпетический вирус 6-го типа, вирус Эпштейна -- Барр). Среди бактериальных возбудителей при катаральных формах острого тонзиллита ведущими является б-гемолитический стрептококк групп А, С, G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Yersinia enterocolitica*. Катаральные формы тонзиллофарингитов вызывают т. н. внутриклеточные возбудители -- микоплазма (*Mycoplasma pneumoniae*) и хламидии (*Chlamydomphila psittaci*, *Chlamydomphila pneumoniae*), и их доля не менее 25% в возрастной группе до 5 лет, с подъемом после 13-14 лет [5, 6].

Возбудители специфических инфекций способны вызывать как катаральные формы тонзиллита, фарингита (гонококки, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*), так и смешанные: катарально-пленчатые формы -- возбудитель дифтерии (*C. diphtheriae*), листериллеза (*Listeria monocytogenes*), возбудитель чумы (*Yersinia pestis*), туляремии (*Francisella tularensis*), брюшного тифа (*Salmonella typhi*).

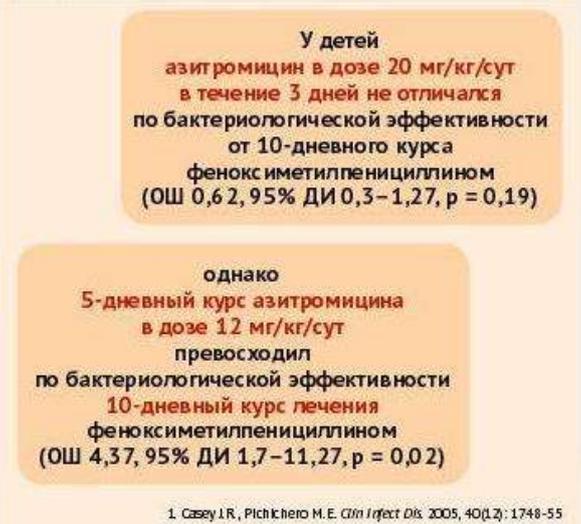
Антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллита направлена на эрадикацию БГСА в ротоглотке, что не только ведет к ликвидации симптомов инфекции, но и предупреждает развитие ранних и поздних осложнений.

Рисунок 4. Отсутствие различий в эффективности при терапии пеницилинами и макролидами



Учитывая высокую чувствительность БГСА к бета-лактамам, препаратом первого ряда (выбора) для лечения острого стрептококкового тонзиллита являются пенициллин (феноксиметилпенициллин), аминопенициллины, а также I поколение оральных цефалоспоринов. У пациентов с аллергией в анамнезе на бета-лактамы следует применять макролиды или линкосамиды. У детей в стартовой терапии при остром тонзиллите макролиды конкурируют с пеницилинами (поскольку достаточно высока частота присутствия, в т. ч. и атипичных возбудителей). Пенициллин является препаратом выбора при БГСА-тонзиллофарингите на протяжении 50 лет. Он рекомендован Северо-Американской ассоциацией и всеми европейскими ассоциациями в качестве препарата I выбора, т. к. в течение 50 лет БГСА не развил устойчивости и к пеницилинам и не продемонстрировал МПК к пенициллину [9]. Согласно данным Пегас III, БГСА также обладает высокой чувствительностью к макролидам (97%). В обзоре The Cochrane Collaboration (2011) [12] показана практически сравнимая эффективность в терапии как пенициллинов и цефалоспоринов (95%), так и пенициллинов и макролидов (рис. 4). Согласно международному исследованию J.R. Casey, M.E. Pichichero 3-дневный курс терапии стрептококкового тонзиллита азитромицином был сопоставим по бактериологической эффективности с 10-дневным курсом терапии феноксиметилпенициллином, при этом 5-дневный курс азитромицином превышал бактериологическую эффективность терапии феноксиметилпенициллином (рис. 5).

Рисунок 5. Преимущества коротких курсов Азитромицина при стрептококковом фарингите у детей



Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита у детей может быть недостаточно эффективной. Под неэффективностью понимают:

- сохранение клинической симптоматики заболевания более 72 ч после начала антибактериальной терапии;
- выделение БГСА по окончании курса лечения антибиотиками.

Неудачи наиболее часто отмечаются у детей, получавших феноксиметилпенициллин, что может быть обусловлено:

- недостаточной комплаентностью пациентов в соблюдении предписанной схемы терапии (преждевременное прекращение приема препарата, уменьшение суточной дозы и т. п.); в подобных ситуациях показано однократное введение бензатин бензилпенициллина;
- наличием в ротоглотке ко-патогенов, вырабатывающих бета-лактамазы, например при обострении хронического тонзиллита; в таких случаях рекомендуется курс лечения амоксициллином/клавуланатом, оральными цефалоспоридами II--III поколений (цефуроксим ацетат, цефиксим, цефтриаксон и др.) или макролидами с учетом атипичных возбудителей;
- внутриклеточное расположение БГСА, *S. aureus*;
- повторное инфицирование от членов семьи;
- недостаточное проникновение антибиотиков в ткань миндалин (бета-лактамы);
- использование контаминированных зубных щеток;
- передача БГСА от домашних животных (кошки, собаки) [18].

Существует еще одна проблема в лечении рецидивирующих тонзиллофарингитов (РТ). Как известно, именно рецидивирующие тонзиллофарингиты и их осложнения в виде паратонзиллярных абсцессов (ПТА) являются показанием к тонзилэктомии при неэффективности стандартных курсов антибактериальной терапии (амоксициллин/клавуланат). В одном из исследований по изучению ткани удаленных небных миндалин у 130 пациентов с рецидивирующим тонзиллофарингитом (РТ) и 124 пациентов с ПТА лидирующим выделенным патогеном при РТ (57,7%) являлся *S. aureus* и *S. pyogenes* при ПТА выделен только у 20,2%. При этом все штаммы *S. aureus*, выделенные из миндалин при РТ, располагались внутри клеток, 87% штаммов *S. aureus* были инвазивными. Данный фактор защищал *S. aureus* как от действия антибиотиков, так и от иммунного ответа макроорганизма [16]. Еще одно важное исследование S. Esposito с соавт. (2008) [6] указывало на неэффективность выбираемых врачами 3--4 курсов антибактериальной терапии при РТ, что побудило у 59 пациентов выполнить тонзилэктомию. При этом использовались постоянно бета-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины), в то же время у 52,5% инфекции были вызваны *M. pneum.*, *Cl. pneum.* или их комбинацией -- соответственно у 5,3 и 6,8%.

У детей с длительным ангинозным анамнезом, рецидивирующими тонзиллитами, протекающими как обострение хронического тонзиллита, клиническая картина соответствует именно эритематозно-катаральной форме тонзиллита. Но в отличие от острых тонзиллитов среди бактериальных возбудителей доля БГСА снижается с 30--40 до 8--19%, группа же стрептококков С, G, D составила, по нашим данным, 5--20%, при этом у 24% детей выделены *S. aureus*, у 17% -- *H. influenzae*, у 17--36% -- *S. pneumoniae*, у 3% -- *M. catarrhalis*; ассоциации возбудителей при обострении хронического тонзиллита встречались в 97% случаев [1, 14]. От 40 до 95% данных возбудителей вырабатывают  $\beta$ -лактамазы, разрушающие феноксиметилпенициллин, амоксициллин и цефалоспорины I генерации, при выборе антибиотика помогает анализ длительности ангинозного анамнеза. Наряду с защищенными пенициллинами, в терапии рецидивирующего тонзиллита часто и длительно используют другие антибиотики -- макролиды, цефалоспорины. Кроме того, в носоглотке у детей ко-патогенная микрофлора, вырабатывающая  $\beta$ -лактамазы, приводит к тому, что у 30% пациентов не наступает эрадикация БГСА после пенициллинотерапии.

В этих случаях ангину как обострение хронического тонзиллита у детей следует лечить защищенными аминопенициллинами (амоксациллин/ клавуланат) не менее 10--14 дней. При этом вновь встает вопрос о возможности развития нежелательных проявлений со стороны ЖКТ. Поэтому у детей, особенно младшего возраста, необходимо придерживаться лекарственных форм с улучшенной переносимостью и высокой биодоступностью, улучшенными параметрами фармакокинетики клавулановой кислоты. Особое внимание к макролидам как препаратам, конкурирующим с защищенными аминопенициллинами, в последние годы связано с данными о том, что рецидивирующий тонзиллофарингит вызывается *S. aureus* (57,7%).

Показания к назначению макролидов при острых тонзиллофарингитах следующие:

1. Аллергия к бета-лактамам.
2. Подозрение на дифтерию у больных с пленчатой ангиной для стартовой эмпирической антибиотикотерапии.
3. Рецидивирующий тонзиллит с хронической лимфаденопатией (подозрение или подтверждение наличия атипичных возбудителей -- *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*).
4. Необходимость назначения антибиотика при неverified пленчатых ангинах, когда назначение других антибиотиков потенциально опасно (мононуклеоз, лейкоз, агранулоцитоз).
5. Рецидивирующие тонзиллофарингиты, ассоциированные с *S. aureus* [20]

По частоте применения антибиотиков макролиды занимают 3-е место, но в терапии тонзиллофарингитов конкурируют с пенициллинами. Это обусловлено их высокой степенью накопления в лимфоидной ткани (рис. 6). Макролиды (азитромицин) отличается высокий комплаенс, так как 5-дневный курс лечения азитромицином в дозе 12 мг/кг/сут может превосходить 10-дневный курс лечения пенициллинами [19]. Для достижения такого клинического и бактериологического эффекта потребовалось увеличение курсовых доз 15-членных макролидов в 2 раза [15], при этом побочных эффектов не отмечалось (рис.

7). Необходимо отметить тот факт, что резистентность БГСА к макролидам в РФ не превышает 10% [24]. Однако для обеспечения повсеместной эффективности рекомендуется для макролидов с коротким курсом лечения (азитромицин, Сумамед®), при терапии острого стрептококкового тонзиллофарингита назначать курсовую дозу для детей 60 мг/кг (20 мг/кг/сут в течение 3 дней) или 12 г/кг/сут в течение 5 дней.

**Рисунок 6. Азитромицин создает наиболее высокие концентрации в очаге воспаления**

Ткань/жидкость	Время после приема (часы)	С ткань/жидкость / С плазма крови
Небные миндалины	9-18	>100
	180	>100
Легкие	72-96	>100
Мокрота	2-4	2
	10-12	30

**Тканевые концентрации азитромицина после перорального приема**

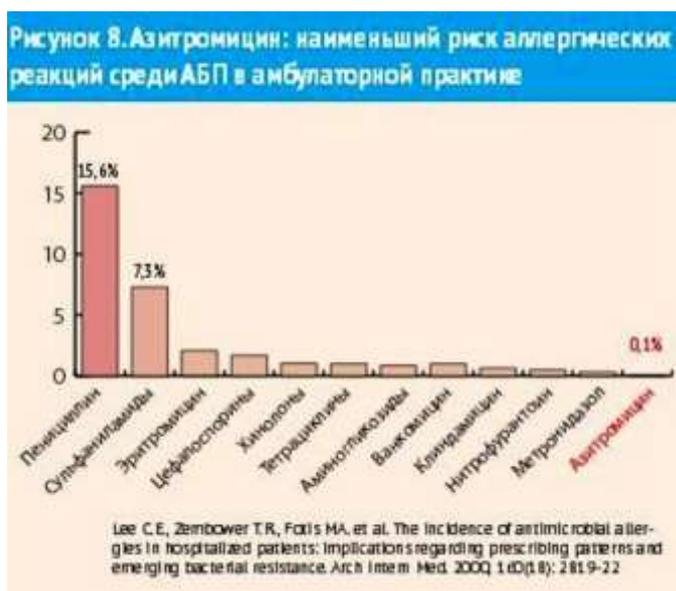
Странский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике, Смоленск, 1988



Макролиды, безусловно, являются препаратами первого выбора при острых тонзиллофарингитах, вызванных атипичными внутриклеточными респираторными возбудителями. Необходимо отметить, что 10-дневная терапия макролидами не вызывала нежелательных явлений у 93,9% детей, пролеченных джозамицином [17].

Достоинство макролидов в том, что они не вызывают дисбиотических изменений в ЖКТ, т. к. неактивны по отношению к нормальной микрофлоре кишечника. Более того, макролиды могут быть использованы в случае проблем с ЖКТ, связанных с *Cl. difficile*.

У азитромицина, по данным Lee С.Е. с соавт. (2000), отмечен наименьший риск аллергических реакций среди антибиотиков, применяемых в амбулаторной практике (рис. 8) [20].



В терапии тонзиллофарингитов макролиды привлекают их способностью повышать иммунологическую активность. Кроме того, макролиды в концентрациях ниже МПК

ингибируют продукцию альгината и, как следствие этого, снижают образование биопленок, возвращая бактерии в планктонное состояние, делая возбудителя доступным воздействию антибиотиков (Kobayashi H. Am. J. Med., 1995, 99 (Suppl. 6A), P. 26S-30S) [23].

Высокие внутриклеточные концентрации азитромицина, внеклеточные достаточные дозы решают в определенной степени проблемы, связанные как с в/клеточными атипичными возбудителями, так и в/клеточным расположением *S. aureus*, БГСА, т. е. теми факторами, которые способствуют рецидивирующему течению тонзиллофарингита. Дополнительные антимикотические эффекты макролидов снижают риск возникновения кандидозов глотки, нередко приходящих на смену острому тонзиллофарингиту после 10-дневного курса лечения пенициллинами.

Для проведения рациональной антибиотикотерапии необходим всесторонний анализ каждого случая тонзиллита. При этом принимают во внимание ряд факторов:

1. Адекватная трактовка причин острого тонзиллита -- первичный (банальный) или вторичный тонзиллит (симптомокомплекс тонзиллофарингита при специфических острых и хронических инфекциях).
2. Определение ведущего этиологического фактора тонзиллита (вирусы, бактерии, грибы, атипичные возбудители, смешанная вирусно-бактериальная флора).
3. Для банального тонзиллита -- эпидемические, клинические, бактериологические (экспресс-тест) признаки острого или рецидивирующего стрептококкового тонзиллита.
4. При стрептококковом тонзиллите выбор стартового антибиотика с анализом предыдущей антибиотикотерапии и эффективности лечения рецидивирующего тонзиллита.
5. Выбор антибиотика с учетом возможной непереносимости, а также взаимодействия с другими лекарственными препаратами (антигистаминные, противогрибковые и др.).
6. Определение оптимальной разовой, суточной и курсовой дозы антибиотика.
7. Анализ недостаточной эффективности выбранного антибактериального препарата с переходом на другие антибиотики с учетом присутствия специфических возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Clamydophila pneumoniae*, анаэробы, спирохеты, грибы и т. д.).

Таким образом, те многие проблемы, которые стали отмечаться в последнее время при лечении острых стрептококковых тонзиллофарингитов, -- наличие внутриклеточных инвазивных возбудителей (БГСА, *S. Aureus*), нарастание доли атипичных возбудителей в этиологии тонзиллофарингитов у детей, проблема биопленок при рецидивирующих тонзиллофарингитах и аденоидитах на фоне общей тенденции к иммуносупрессивным состояниям у детей и высокая частота дисбиотических преморбидных изменений в ЖКТ у длительно и часто болеющих детей, -- вновь повышают интерес к макролидам в терапии заболеваний лимфоглоточного кольца. Задача чрезвычайно важная -- постараться сохранить эту уникальную группу антибиотиков для педиатрической практики. Для этого требуется чрезвычайная ответственность врача при назначении антибактериального препарата с учетом его необходимости и клинической обоснованности.

## Литература

1. Гаращенко Т.И., Бойкова Н.Э. Острые стрептококковые тонзиллиты у детей и рациональная антибиотикотерапия. *Детская оторинолар.*, 2013, 4; 2014, 1:20-25.
2. Крюков А.И., Хамзалиева Р.Б., Захарова А.Ф., Изотова Г.Н. Показатели заболеваемости и качество оказания амбулаторной помощи ЛОР-больным с патологией уха и ВДП в Москве. *Прилож. Рос. оторинолар.* 2008, 1: 117-120.
3. Гаращенко Т.И., Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия ЛОР-заболеваний в детском возрасте. *Детская оториноларингология.* М.: Медицина, 2005, 2: 275-285.
4. Carapetis JR, Steer AC et al. The global burden of group A streptococcus disease. *Lancet. Infect. Dis.* 2005, 5: 685-694.
5. Esposito S, Blasi F, Bosis S et al. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J. Med. Microbiol.* 2004, 53: 645-651.
6. Esposito S et al. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2008, 27(12): 1233-7.
7. Zaoutis T, Attia M, Gross R, Klein J. The role of group C and group G streptococci in acute pharyngitis in children. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004, 10(1): 37-40.
8. Helder NA. Gonococcal infections. *Pediatr. Rev.* 2008, 29(7): 228-234.
9. Linder JA et al. *JAMA.* 2005, 294, 18: 2315-2322.
10. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaki A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA.* 2004, 291(3): 1587-1595.
11. Барлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. М.: Бином, 2000.
12. Van Driel ML, De Sutter et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis (Review). *Evid-Based Clin Health.* 2011, 7, 1: 16-81.
13. Shaikh N, Martin JM, Casey JR, Pichichero ME et al. Development of a patient-reported outcome measure for children with streptococcal pharyngitis. *Pediatrics.* 2009, 124 (4): 557-563.
14. Гаращенко Т.И., Володарская В.Г. Бактериальные лизаты для местного применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей. *Вопросы соврем. педиатрии.* 2006, 5(5): 81-85.
15. Козлов Р.С. Клиническая микробиология. Антимикробная химиотерапия. 2006, 8(1): .
16. Zoorob R, Sidani MA, Fremont RD, Kihlberg C. Antibiotic use in acute upper respiratory tract infections. *Am Fam Physician.* 2012, 1, 86(9): 817-22.
17. Кречиков В.А., Муравьев А.Н. Сравнительная клиническая и микробиологическая эффективность 7 и 10 дневных курсов новой лекарственной формы джозамицина при лечении острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей и подростков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2011, 13, 3: 241.
18. Pichichero ME, Casey JR. Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007, 137(6):
19. Casey JR, Pichichero ME. Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group a streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Oct, 24(10): 909-17.
20. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 100 (18): 2819-22.
21. Normann E, Gnarpe J, Nääs J et al. *Chlamydia pneumoniae* in children undergoing adenoidectomy. *Acta Paediatr.* 2001 Feb, 90(2): 126-9
22. Zaleska-Krecicka M, Choroszy-Król I, Skrzypek A et al. *Chlamydia pneumoniae* occurrence in children with adenoid vegetations]. *Otolaryngol Pol.* 2006, 60(6):859-64.
23. Kobayashi H. Biofilm disease: its clinical manifestation and therapeutic possibilities of macrolides. *Am J Med.* 1995 Dec 29;99(6A): 26-30.

24. Азовскова О.В. и соав. Клиническая микробиология антимикробной химиотерапии, 2012, 14(4): 309-22.

Источник: Медицинский совет, № 1, 2015