

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ТОНЗИЛЛИТОВ У ДЕТЕЙ

Острая и хроническая патология структур ротоглотки – одна из самых частых причин обращений за медицинской помощью в педиатрической практике. При всем многообразии вероятной локализации воспалительного процесса в ротоглотке для практикующих врачей наибольший практический интерес представляет воспалительная патология небных миндалин – тонзиллит. Несмотря на кажущуюся простоту данного заболевания, на сегодняшний день существует ряд важных нерешенных вопросов. Один из них, вызывающий горячую дискуссию в России, – это разделение рецидивирующих и хронических форм тонзиллита.

Ключевые слова: боль в горле, хронический тонзиллит, рецидивирующий тонзиллит, дифференциальная диагностика, гексэтидин.

E.P. KARPOVA, PhD in medicine, Prof., M.P. VOROBIEVA

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ETIOTROPIC THERAPY OF TONSILLITIS IN CHILDREN

Acute and chronic pathology of oropharynx structures is one of the most frequent reasons to seek medical aid in pediatric practice. Taking into account the variety of the possible localization of inflammatory process in the oropharynx the inflammatory pathology of palatine tonsils – tonsillitis – is of greatest practical interest for practicing doctors. Despite the seeming simplicity of this disease currently there are a number of unresolved issues. One among them that causes hot discussion in Russia is division of recurrent and chronic forms of tonsillitis.

Keywords: sore throat, chronic tonsillitis, recurrent tonsillitis, differential diagnostics, hexetidine.

Согласно МКБ X, существует острый, рецидивирующий острый и хронический тонзиллит [1]. При этом в России термин «рецидивирующий острый тонзиллит» практически не используется и даже не упоминается в учебниках по оториноларингологии. Пациентов с данным заболеванием относят в группу хронического тонзиллита. В большинстве других стран мира наблюдается обратная ситуация – не используется диагноз «хронический тонзиллит», а рассматривается проблема только острого рецидивирующего тонзиллита, в основном вызванного β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА или *Streptococcus pyogenes*). Данный диагноз имеет четкие критерии, а именно наличие 5 и более эпизодов тонзиллита в течение года и длительность проблемы не менее 1 года [2]. Подобное различие в трактовке нозологических форм определяет и существенную диссоциацию в определении показаний к проведению системной антибактериальной терапии и хирургическому лечению.

Следующей проблемой, охватывающей в т. ч. и острый тонзиллит, является высокая заболеваемость воспалительной патологией глотки. Так, основным симптомом, зачастую определяющим самочувствие пациента, является боль в горле. Согласно данным последних исследований, этот симптом отмечается у 19,7% пациентов с ОРВИ и практически в 100% случаев при остром стрептококковом тонзиллите и афтозном стоматите [3–5]. Плохая информированность пациентов и недостаточные знания практикующих врачей о причинах заболевания приводят к высокой частоте необоснованного применения анти-

биотиков в повседневной клинической практике. Например, по данным одного из отечественных многоцентровых исследований, антибиотики получают более 95% пациентов с жалобами на боль в горле, при этом в 71% случаев имеет место «неправильный» выбор антибиотика [6]. Частое необоснованное использование антибиотиков формирует глобальную проблему роста уровня приобретенной резистентности к антибактериальным препаратам у ряда респираторных патогенов [7].

Однако, учитывая высокий риск развития острой ревматоидной лихорадки как осложнения стрептококкового тонзиллита, поголовный отказ от применения антибактериальной терапии также не является выходом из сложившейся ситуации [8]. Чтобы избежать ошибки в определении показаний к антибактериальной терапии и в выборе оптимального антибиотика, практикующему врачу необходимо помнить этиологию острой и рецидивирующей патологии глотки, некоторые особенности клинической микробиологии респираторных патогенов и хорошо знать современные принципы дифференциальной диагностики различных форм тонзиллита.

При остром тонзиллите у детей отмечается приблизительно одинаковая вероятность вирусной и бактериальной инфекции, что определяет проблемы дифференциальной диагностики. Острые воспалительные изменения в ротоглотке, вызванные респираторными вирусами, составляют 30–40% в структуре патологии глотки. Почти в 30% случаев этиологию острого фарингита установить не удается [9, 10]. На долю острой бактериальной патоло-

гии ротоглотки, требующей проведения антибактериальной терапии, приходится около 30–40% от всех случаев острых тонзиллитов. При этом абсолютно главенствующая роль отводится β -гемолитическому стрептококку группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*). Значительно реже как основной возбудитель острой патологии ротоглотки выделяются другие группы β -гемолитических стрептококков, в основном групп С и G. Доля остальных бактериальных патогенов, в т. ч. атипичных, в этиологической структуре не превышает 1% и не учитывается при эмпирическом выборе антибактериального препарата [9, 10]. Важным свойством БГСА, о котором необходимо помнить практикующим врачам, является сохранение *in vitro* 100%-ной чувствительности ко всем β -лактамным антибиотикам, линкозамидам и фторхинолонам. К макролидам БГСА имеет ряд механизмов формирования резистентности, а уровень резистентных и умеренно резистентных штаммов по различным регионам России пока не превышает 20% [11]. Следствием имеющихся данных об этиологической структуре острых тонзиллитов и особенностях БГСА как главенствующего бактериального патогена при данной патологии стала общепризнанная как в России, так и за рубежом схема антибактериальной терапии острого стрептококкового тонзиллита [12–14]. Согласно данной схеме, препаратом выбора у пациентов при подтвержденной или высоко вероятной стрептококковой природе тонзиллита является феноксиметилпенициллин и амоксициллин. При непереносимости пациентом препаратов пенициллинового ряда альтернативными препаратами являются цефалоспорины I (цефалексин) и II поколения (цефуроксима аксетил). При применении цефалоспоринов I поколения у пациентов с непереносимостью антибиотиков пенициллинового ряда необходимо помнить приблизительно о 10%-ной вероятности перекрестных аллергических реакций [15]. При непереносимости всей группы β -лактамных антибиотиков альтернативными препаратами выбора становятся макролиды и линкозамиды. Применение линкозамидов в педиатрической практике не получило широкого распространения из-за высокого риска развития нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [16]. Однако важнейшим фактором, обуславливающим ограничение применения макролидов как препаратов первой линии выбора, является наличие резистентных штаммов БГСА. Поэтому, несмотря на относительно низкий уровень приобретенной резистентности к макролидам в России, злоупотребление данной группой антибактериальных препаратов может привести к быстрой селекции резистентных штаммов, что подтверждает опыт ряда стран Америки, Европы и Азии [11, 13].

Важным условием применения антибактериальных препаратов в терапии острого стрептококкового тонзиллита является длительность курса антибиотиков. Для достижения полной эрадикации БГСА и, как следствие, минимизации риска развития острой ревматоидной лихорадки длительность антибактериальной терапии должна составить 10 дней. Есть лишь 2 исключения из этого правила, связанные с применением препаратов пролонгиро-

ванного действия. Это однократное введение бензатин бензилпенициллина и использование азитромицина 3- или 5-дневным курсом [12–14]. Необходимость 10-дневного курса приема антибиотиков не очень удобна и понятна большинству пациентов, учитывая значительное улучшение самочувствия больного обычно уже на 2–3-й день лечения. Поэтому лечащий врач при предписании рекомендаций пациенту должен провести разъяснительную беседу о важности выполнения своих назначений. Важнейшим моментом, обуславливающим выполняемость врачебных назначений в лечении стрептококкового тонзиллита, является использование в амбулаторной практике форм антибиотиков для приема внутрь: таблеток и суспензий (у детей дошкольного возраста) [16].

Таким образом, при наличии убедительных данных за стрептококковую этиологию острого тонзиллита его терапия не должна вызывать затруднений у практикующих врачей. Однако существуют очевидные проблемы дифференциальной диагностики БГСА-ассоциированного тонзиллита и некоторых случаев вирусных тонзиллитов. Так, нередко клиническое течение вируса Эпштейна – Барр, аденовирусной инфекции и энтеровирусной инфекции имеет признаки, характерные для стрептококкового тонзиллита: лихорадка более 38,3 °С, наложения на миндалины, увеличение и болезненность шейных и поднижнечелюстных лимфатических узлов. Рекомендованное во всех случаях при подозрении на стрептококковый тонзиллит бактериологическое исследование не решает данную проблему в амбулаторной практике, т. к. выделение культуры БГСА со сред возможно не ранее 4–5-го дня после забора материала. Использование дифференциально-диагностических шкал, таких как шкала Мак-Айзека, в какой-то мере облегчает задачу врача, но даже при наличии всех 5 признаков стрептококкового тонзиллита риск диагностической ошибки составляет 47–49% [17]. Поэтому «золотым стандартом» в диагностике острого стрептококкового тонзиллита на сегодняшний день являются данные экспресс-тестов на БГСА, проводимые у пациентов с клинической картиной стрептококкового тонзиллита [13, 14, 18]. В настоящее время в мире существует около 200 наименований экспресс-тестов на БГСА-инфекцию. В зависимости от используемого диагностического метода условно выделяют 3 поколения подобных тест-систем. Первые два поколения экспресс-тестов основаны на выявлении антигена группового полисахарида БГСА. Различия состоят в том, что в основе тестов I поколения лежит реакция агглютинации (коагглютинация или латекс-агглютинация), II поколения – иммуноферментный анализ, иммунохроматография или оптический иммунный анализ. Тесты III поколения основаны на выявлении специфических участков ДНК БГСА (ДНК-гибридизация, полимеразная цепная реакция). Тестовые системы всех поколений имеют специфичность более 90%. Однако чувствительность тестов I поколения находится на уровне 55–60%, II поколения – 85–87%, III поколения более 95% [19]. Согласно данным европейских исследований, использование в течение нескольких лет в рутинной клинической практике экспресс-тестов на БГСА II поколения

позволило существенно снизить частоту нерационального применения антибиотиков в лечении патологии ротоглотки [20]. Однако необходимо помнить, что выявление у здорового пациента носительства БГСА, а также у лиц, контактирующих с больным стрептококковым тонзиллитом, но не имеющих клинических проявлений заболевания, проведение системной антибактериальной терапии не показано [13, 14].

Значительно больше вопросов существуют в отношении антибактериальной терапии острого рецидивирующего тонзиллита и обострений хронического тонзиллита у детей. Необходимость системной антибактериальной терапии при остром рецидивирующем стрептококковом тонзиллите, как и при остром стрептококковом тонзиллите, продиктована угрозой развития острой ревматоидной лихорадки. А нередким осложнением обострения хронического тонзиллита является паратонзиллярный абсцесс. Существуют определенные различия в этиологической структуре острого тонзиллита и рецидивирующей или хронической патологии глотки. При хроническом тонзиллите вирусная инфекция чаще всего играет роль «пускового механизма» в развитии обострений процесса. Бактериальные патогены, вызывающие обострение процесса, обычно персистируют в ротоглотке. При этом большинство бактериальных патогенов находятся не на поверхности слизистой, а в основном в строме небных миндалин, что определяет низкую информативность бактериологического исследования мазка-отпечатка, взятого с поверхности небных миндалин или задней стенки глотки в период ремиссии [21, 22]. Как и при остром тонзиллите, БГСА играет важную роль в этиологии острого рецидивирующего и обострения хронического тонзиллита. Согласно данным последних исследований, *Str. pyogenes* выделяется из ткани удаленных небных миндалин у 20–30% пациентов с хроническим тонзиллитом. Однако ведущим бактериальным патогеном при хроническом тонзиллите на сегодняшний день принято считать золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), выделяемый, по разным данным, из ткани небных миндалин у пациентов с хроническим тонзиллитом в 30–80% случаев [21–24]. Подавляющее большинство случаев паратонзиллярных абсцессов, развивающихся как осложнение хронического тонзиллита, обусловлены именно этим патогеном [23]. Но несмотря на выраженные суперантигенные свойства данного возбудителя, нет никаких данных о роли золотистого стафилококка в развитии острой ревматоидной лихорадки у пациентов с хроническим тонзиллитом. В 10–15% случаев из ткани небных миндалин при хроническом тонзиллите выделяется гемофильная палочка (*Haemophilus influenza*), однако значение данного патогена в этиологии хронического тонзиллита на сегодняшний день не известно [21–24]. По данным ряда авторов, некоторые атипичные возбудители, в частности *Mycoplasma pneumoniae*, играют значимую роль в этиологии хронического тонзиллита у детей [25].

Учитывая имеющиеся данные об этиологической структуре острого рецидивирующего и обострения хронического тонзиллита у детей, в ряде отечественных

методических рекомендаций предложена следующая схема антибактериальной терапии [12]. Препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил), при непереносимости β -лактамов антибиотиков предпочтение отдается линкозамидам и – у детей старше 8 лет – тетрациклинам. Длительность терапии, как и при остром тонзиллите, составляет 10 дней.

К сожалению, данная схема антибактериальной терапии хронического тонзиллита в практической оториноларингологии оставляет множество вопросов. Так, применение амоксициллина/клавуланата эффективно в купировании обострения хронического тонзиллита, но не приводит к эрадикации бактериального патогена и чаще всего не предотвращает последующие эпизоды обострения. Учитывая, что на сегодняшний день нет убедительных данных о роли неинфекционных факторов в этиологии хронического тонзиллита, а роль вирусов и грибковой флоры также не доказана, очевидно, что неэффективность попыток эрадикации «типичных» патогенов при хроническом тонзиллите обуславливает ряд особенностей этих бактерий [21]. Одной из таких особенностей являются инвазивные формы БГСА и золотистого стафилококка. Так, в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что эти микроорганизмы способны проникать внутрь эпителиальных клеток респираторного тракта человеческого организма, где они оказываются недоступными для действия β -лактамов антибиотиков [22, 26]. Считается, что данное свойство бактерий обусловлено незавершенным фагоцитозом, нередко отмечающимся при хронических воспалительных реакциях, когда микроорганизмы, располагаясь внутриклеточно, персистируют и размножаются непосредственно в фагоцитарных клетках [27].

Другой особенностью жизнедеятельности бактерий в условиях хронического воспалительного процесса является склонность к образованию биопленок. Применение большинства классов антибиотиков лишь уничтожает планктонные клетки, количество которых увеличивается при обострении процесса. Бактерии, находящиеся в биопленках, антибиотики не затрагивают, и они способны жить и размножаться, когда терапия закончена. Существует достаточное количество работ, указывающих на высокую частоту выявления биопленок бактериальных патогенов на небных миндалинах у пациентов с хроническим тонзиллитом. Так, в исследовании R. Kania et al. (2007) биопленки были получены в 17 из 24 случаев (70,8%) с образцов небных миндалин [28]. В работе итальянских оториноларингологов при исследовании 16 образцов небных миндалин и аденоидов биопленки были обнаружены в 57,5% случаев [29]. В одном из последних опубликованных исследований биопленки золотистого стафилококка выделены у 50% детей с рецидивирующим и хроническим тонзиллитом [23]. В первом российском исследовании, посвященном вопросам бактериальных биопленок в оториноларингологии, БГСА был выделен у 28,3% пациентов с хроническим тонзиллитом, при этом 100% выделенных штаммов стрептококка имели способность к биопленкообразованию [24]. К остальным причинам

отсутствия эрадикации бактериальных патогенов в рото-глотке после проведения антибактериальной терапии можно отнести использование инфицированных зубных щеток, несоблюдение схемы антибактериальной терапии пациентом и использование низкокачественных генерических препаратов [21].

С учетом изложенных выше проблем системной антибактериальной терапии в лечении пациентов с острым, рецидивирующим острым и обострением хронического тонзиллита большой интерес вызывают топические антимикробные препараты, представленные в своем большинстве растворами антисептиков. Данная группа препаратов традиционно использовалась в медицине для лечения инфекционно-воспалительной патологии глотки. Так, авторы ряда отечественных клинических исследований утверждают, что использование спреев на основе раствора антисептиков при островоспалительной и обострении хронической патологии глотки как в качестве монотерапии, так и в сочетании с системной антибактериальной терапией (в лечении стрептококкового тонзиллита) приводит к ускорению разрешения симптомов заболевания [30–32]. В зарубежной литературе данных об использовании антисептиков в терапии воспалительной патологии глотки существенно меньше. Однако результаты имеющихся клинических рандомизированных исследований говорят об уменьшении выраженности и ускорении разрешения симптома боли в горле при полоскании горла или инсuffляции в ротоглотку растворов ряда антисептиков [33, 34].

Из всех инфекционно-воспалительных заболеваний глотки наиболее изучен опыт применения растворов антисептиков в лечении пародонтитов и кандидозных поражений слизистой полости рта [35–37].

Особый интерес для педиатрической практики заслуживают препараты на основе гексэтидина. По сравнению с хлоргексидином гексэтидин обладает существенно меньшей токсичностью при случайном проглатывании раствора ребенком и крайне редким проявлением местного раздражающего действия, в сравнении с остальными спиртосодержащими растворами антисептиков [38], что значительно повышает профиль безопасности препаратов на основе гексэтидина и делает возможным их применение в виде спрея для горла у детей старше 3 лет.

Помимо известной бактерицидной активности гексэтидина в отношении БГСА, *Staphylococcus aureus* и ряда других, более редких бактериальных возбудителей тонзиллитов [38], раствор гексэтидина ингибирует образование бактериальных биопленок, что может иметь важное значение в разработке новых подходов в терапии пациентов с рецидивирующим острым и хроническим тонзиллитом [39].

Кроме антибактериальной и противогрибковой активности гексэтидина, установлено, что 0,1–0,2%-ный раствор гексэтидина (препарат Гексорал®) обладает вирулицидными свойствами. Так, результаты одного из последних российских исследований показали, что нецитотоксические концентрации гексэтидина характеризовались способностью инактивировать инфекционные свойства вирусов,

поражающих респираторный тракт: высокопатогенные вирусы гриппа A/H5N1, пандемический вирус гриппа A/H1N1pdm, РСВ и вирус ВПГ-1/L2. Вирулицидные свойства субстанции гексэтидин, а также аэрозоля и раствора Гексорал® проявляются в течение короткого времени экспозиции препаратов с материалом, содержащим вирусы, вызывающие заболевания респираторного тракта, и вирус герпеса (в течение 30 секунд). В сравнительных исследованиях по изучению противовирусной активности субстанции гексэтидин и препаратов Гексорал® в отношении вирусов гриппа, РСВ и ВПГ-1/L2 показано, что вирулицидные свойства гексэтидина в составе раствора и аэрозоля Гексорал® не отличаются от вирулицидных свойств субстанции. Их вирулицидные свойства проявляются стабильно и характеризуются высокой активностью, а именно в нетоксических концентрациях способностью в 100 и более раз подавлять инфекционную активность вирусов [40].

Помимо данных экспериментальных исследований гексэтидина, в последние годы стали появляться публикации о клиническом применении препаратов на основе гексэтидина в лечении воспалительной патологии глотки у детей. Так, по результатам наблюдения 79 детей (68 получали в качестве лечения спрей гексэтидина – Гексорал®) с острым тонзиллитом различной этиологии в клинике Научного центра здоровья детей было установлено, что спрей гексэтидина (Гексорал®) у всех детей, независимо от этиологии тонзиллита, ускорял улучшение фарингоскопической картины уже через сутки. 57% детей отметили субъективное облегчение боли в горле после первого орошения гексэтидином, а к концу вторых суток лечения данный симптом купировался у всех детей. Опрос по оценке вкусовых качеств Гексорала в виде спрея показал, что из 68 респондентов (41 ребенок старше 5 лет и 27 взрослых (родители пациентов)) 78% оценили препарат как приятный на вкус, 12,5% – как терпимый и в 9% случаев препарат не понравился на вкус. 24% взрослых имели его в домашней аптечке [41].

Также необходимо отметить, что спреи для горла на основе растворов антисептиков (в т. ч. и местные средства на основе раствора гексэтидина) входят в стандарт по «первичной медико-санитарной помощи при остром тонзиллите» и клинические рекомендации по дифференциальной диагностике и лечению острого тонзиллофарингита, вышедшие в 2015 г. под эгидой Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов РФ [14, 42].

Таким образом, учитывая вышеизложенные данные, можно сделать вывод, что существующие на сегодняшний день вопросы в лечении пациентов с разными формами тонзиллита до конца не решены и требуют дальнейшего обсуждения данной проблемы. Неоспоримым является факт о необходимости обязательного внедрения в клиническую практику тест-систем для экспресс-диагностики тонзиллита, вызванного БГСА, и соблюдение общепризнанного алгоритма системной антибактериальной терапии острого стрептококкового тонзиллита. Существующие проблемы в лечении острых рецидивирующих и обострений хронического тонзиллита во многом обусловлены номенклатурными разногласиями между постсоветской и

зарубежными школами оториноларингологии. При этом предлагаемые схемы антимикробной терапии рецидивирующей и обострений хронической инфекционно-воспалительной патологии глотки должны учитывать особенности бактериальной микрофлоры у данных пациентов (доминирование бактерий, продуцирующих β -лактамазы, образование бактериальных биопленок, увеличение количества инвазивных форм бактерий). При этом в отечественной литературе неоднократно поднимался вопрос о возможности топической препаратов, в первую очередь растворов антисептиков, в схемах лечения различ-

ных форм тонзиллитов. Упомянутые в этой статье результаты клинических и экспериментальных исследований свойств спрея для горла на основе раствора гексэтидина (Гексорал®) дают основание для рекомендации применения данного препарата в терапии инфекционно-воспалительной патологии глотки. При этом крайне желательно проведение дополнительных рандомизированных клинических исследований для дальнейшего изучения ряда вопросов применения раствора гексэтидина в различных схемах терапии инфекционно-воспалительной патологии глотки у детей и взрослых.



ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/J00-J99/J30-J39>.
2. Georgalas CC, Tolley NS, Narula PA. Tonsillitis. *BMJ Clin Evid*, 2014, 22: 1-14.
3. Kahbazi M, Fahmizad A, Armin S, Ghanaei RM, Fallah F, Shiva F, Golnabi A, Jahromy MH, Arjomandzadegan M, Karimi A. Aetiology of upper respiratory tract infections in children in Arak city: a community based study. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2011, 58(4): 289-296.
4. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(10): e86-102.
5. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 46: 198-206.
6. Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. Фармакотерапия острого тонзиллита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Терапевтический архив*, 2004, 76(5): 45-51.
7. Perry J, Wagelchner N, Wright G. The Prehistory of Antibiotic Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(6): 1-8. pii: a025197. doi: 10.1101/cshperspect.a025197.
8. Rammelkamp CH, Wannamaker LW, Denny FW. The epidemiology and prevention of rheumatic fever. 1952. *Bull N Y Acad Med*, 1997, 74(1): 119-136.
9. Pichichero ME. Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment. *Ann Emerg Med*, 1995, 25(3): 390-403.
10. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med*, 2001, 344(3): 205-211.
11. Козлов Р.С., Карпова Е.П., Зырянов С.К. и др. Резолюция совета экспертов. Болезни органов дыхания. *Consilium medicum*, 2015, 01: 36-38.
12. Баранов А.А., Страчунский Л.С. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Практические рекомендации. *KMAX*, 2007, 9(3): 200-210.
13. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(10): e86-102.
14. <http://glav-otolar.ru/wp-content/uploads/2015/02/KP-O-Тонзиллофарингит-утвержденный.doc>.
15. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics*, 2005, 115(4): 1048-1057.
16. Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. М.: ИПК-Континент Пресс, 2008.
17. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*, 2004, 291(13): 1587-1595.
18. Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr*, 2012, 160(3): 487-493.e3.
19. Шпынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита. *KMAX*, 2007, 9(1): 20-33.
20. Portier H, Grappin M, Chavanet P. New strategies for angina case management in France. *Bull Acad Natl Med*, 2003, 187(6): 1107-1116.
21. Тулунов Д.А., Солдатский Ю.Л., Карпова Е.П., Захарова И.Н., Вагина Е.Е., Воронаева Е.А., Афанасьев С.С., Метельская В.А. Роль инфекции в развитии патологии верхнего отдела дыхательных путей у детей. Учебное пособие для врачей. М.: Петруш, 2010.
22. Zautner AE, Krause M, Strophal G, Holtfreter S, Frickmann H, Maletzki C, Kreikemeyer B, Pau HW, Podbielski A. Intracellular persisting *Staphylococcus aureus* is the major pathogen in recurrent tonsillitis. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9452.
23. Torretta S, Drago L, Marchisio P, Cappadona M, Rinaldi V, Nazzari E, Pignataro L. Recurrences in chronic tonsillitis sustained by tonsillar biofilm-producing bacteria in children. Relationship with the grade of tonsillar hyperplasia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013, 77(2): 200-204.
24. Крюков А.И., Товмасын А.С., Жуховицкий В.Г. Биопленки в этиологии и патогенезе хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*, 2008, 3:71-74.
25. Esposito S, Marchisio P, Capaccio P, Bellasio M, Corti F, Dusi E, Blasi F, Pignataro L, Principi N. Role of atypical bacteria in children undergoing tonsillectomy because of severely recurrent acute tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007, 27(12): 1233-1237.
26. Greco R, De Martino L, Donnarumma G et al. Invasion of cultured human cells by *Streptococcus pyogenes*. *Res. Microbiol*, 1995, 46(7): 551-560.
27. Солдатский Ю.Л. Возможности кларитромицина в терапии тонзиллита у детей. *Вестник современной педиатрии*, 2012, 11(4): 139-142.
28. Kania RE, Lamers GE, Vonk MJ, Huy PT, Hiemstra PS, Bloembergen GV, Grote JJ. Demonstration of bacterial cells and glycocalyx in biofilms on human tonsils. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(2): 115-121.
29. Calò L, Passali GC, Galli J, Fadda G, Paludetti G. Role of biofilms in chronic inflammatory diseases of the upper airways. *Adv Otorhinolaryngol*, 2011, 72: 93-96.
30. Зорин В.Ю., Щербакова Л.В. Применение препарата Йокс для лечения больных с заболеваниями верхних дыхательных путей. *Вестник оториноларингологии*, 2000, 6: 58-59.
31. Крюков А.И., Туровский А.Б. Острые воспалительные заболевания глотки. *Consilium Medicum*, 2002, 2(4).
32. Карпова Е.П., Соколова М.В. Препарат Гексализ в лечении ОРВИ у детей с аденоидно-зиллярной патологией и аллергическим ринитом. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*, 2007, 4(2): 66-69.
33. Cingi C, Songu M, Ural A, Yildirim M, Erdogmus N, Bal C. Effects of chlorhexidine/benzylamine mouth spray on pain and quality of life in acute viral pharyngitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Ear Nose Throat J*, 2010, 89(11): 546-549.
34. 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.
35. Afenich F, Slot DE, Hossainian N, Van der Weijden GA. The effect of hexetidine mouthwash on the prevention of plaque and gingival inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hyg*, 2011, 9(3): 182-190. doi: 10.1111/j.1601-5037.2010.00478.x.
36. Aoun G, Nasseh I, Saadeh M, Cassia A, Berberi A. Effectiveness of Hexetidine 0.1% in Eliminating *Candida albicans* Colonizing Dentures: A Randomized Clinical In Vivo Study. *J Int Oral Health*, 2015, 7(Suppl 1): 1-4.
37. Uygün-Can B, Kadir T, Gumru B. Effect of oral antiseptic agents on phospholipase and proteinase enzymes of *Candida albicans*. *Arch Oral Biol*, 2016 Feb, 62: 20-7. doi: 10.1016/j.archoral-bio.2015.11.006.
38. Kapić E, Becić F, Becić E. Hexetidine – an oral antiseptic. *Med Arh*, 2002, 56(1): 43-48.
39. Baehni PC, Takeuchi Y. Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases. *Oral Dis*, 2003, 9(Suppl 1): 23-29.
40. Дерябин П.Г., Галегов Г.А., Андронova В.А., Ботиков А.Г. Изучение противовирусных свойств препарата «Гексорал» in vitro в отношении ряда вирусов, вызывающих острые респираторные инфекции и герпес. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2015, 9: 339-342.
41. Полякова А.С., Таточенко В.К. Еще раз о термине «вирусо-бактериальная инфекция». *Медицинский совет*, 2015, 14: 30-34.
42. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5840-standart-ot-7-fevralya-2013-g>.