

# COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE FORMULATIONS OF BENZATHINE PENICILLIN IN THE PRACTICAL APPLICATION IN PREVENTIVE OF RHEUMATIC FEVER

Omurzakova N.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ БЕНЗАТИН БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА В ПРАКТИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

Омурзакова Н.

*Омурзакова Назгуль Атабековна / Omurzakova Nazgul - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение ревматологии,*

*Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова, г. Бишкек, Кыргызская Республика*

**Аннотация:** в ходе сравнительной практической характеристики оценивали клинический профиль двух лекарственных форм бензатин бензилпенициллина (экстенбензатин в дозе 2,4 млн ЕД, Индия; бициллин-5 в дозе 1,5 млн ЕД, «Синтез» Курган, Россия). В работу были включены 100 человек (63 женщины и 37 мужчин в возрасте 16-45 лет), подтвержденные хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) без признаков недостаточности кровообращения. Оценку эффективности применения бензилпенициллина оценивали ЭхоКГ контролем и показателями лабораторных данных, указывающих на активность процесса через 6 и 12 месяцев после регулярной 1 раз в 3 недели внутримышечной инъекции одного из препаратов. Введение экстенбензатина в дозе 2,4 млн ЕД (52 чел) предупреждало развитие повторной ревматической лихорадки, что обеспечивалось вероятной стабильной концентрацией бензатин бензилпенициллина в течение 3-недельного срока. При инъекции бициллина-5 1,5 млн ЕД (48 чел) наблюдались рецидивы ревмокардита в 58% случаев, в связи со снижением концентрации бензилпенициллина к 3-недельному сроку. Таким образом, длительное профилактическое лечение бензатин бензилпенициллином в дозе 2,4 млн ЕД в форме экстенбензатина показывает высокую эффективность в предупреждении повторных атак ревматической лихорадки. Распространенность хронической ревматической болезни сердца в Кыргызстане остается достаточно высокой. При этом около 20 тыс. больных нуждаются в регулярной круглогодичной вторичной профилактике ревматических атак. Высокая и пролонгированная противострептококковая активность, хорошая переносимость Экстенбензатина 2,4 млн ЕД позволяют рекомендовать его как эффективный препарат для вторичной профилактики ревматической лихорадки.

**Abstract:** during the comparative practice characteristics assessed the clinical profile of two formulations of benzathine penicillin (Extenbenzatin at a dose of 2.4 million units, India; Bicillin-5 at a dose of 1.5 million units, "Synthesis" Kurgan, Russia). The work included 100 people (63 women and 37 men aged 16-45 years) with confirmed rheumatic heart disease (RHD) without signs of heart failure. Evaluation of the efficacy of penicillin evaluated echocardiographic indicators of control and laboratory data indicating the activity of the process after 6 and 12 months after the regular 1 every 3 weeks intramuscular injection of a drug. Introduction of Extenbenzatin at a dose of 2.4 million units (52 people) warned of recurrent rheumatic fever and provided a stable concentration of benzathine penicillin for 3-week period. When injected Bicillin-5 of 1.5 million units (48 people) were observed recurrence of rheumatic fever in 58% of cases, due to lower concentrations of benzylpenicillin to 3-week period. Thus, long-term preventive treatment with benzathine benzylpenicillin at a dose of 2.4 mln. Units in the form of Extenbenzatin shows high efficacy in the prevention of recurrent attacks of rheumatic fever. The prevalence of RHD in Kyrgyzstan remains high enough. At the same time about 20 thousand patients need regular year-round secondary prevention of rheumatic fever. The high and prolonged antistreptococcal activity, good tolerance of Extenbenzatin 2.4 million units allow us to recommend it as an effective drug for secondary prevention of rheumatic fever.

**Ключевые слова:** бензатин бензилпенициллин, экстенбензатин, бициллин-5, хроническая ревматическая болезнь сердца, профилактика ревматической лихорадки.

**Keywords:** benzathine penicillin, extenbenzatin, bicillin-5, rheumatic heart disease, prevention of rheumatic fever.

Ревматическая лихорадка - заболевание, часто возникающее как осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызываемое бактерией – стрептококком группы А, при котором поражаются сердце, суставы, нервная система. Вовлечение сердца имеет необратимый характер, поражение суставов и нервной системы - обратимый. Примечательно, что поражение сердца в течение нескольких лет может протекать

бессимптомно. Повторные атаки РЛ увеличивают степень разрушения клапанов сердца и приводят к формированию приобретенного ревматического порока сердца (РПС) или хронической ревматической болезни сердца (ХРБС).

По данным республиканского медико-информационного центра (РМИЦ) Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, за последние 15-17 лет в стране регистрируется увеличение частоты РЛ, при этом увеличилось количество инвалидов среди детей в 13 раз, среди взрослых и подростков - в 1,3 раза. Возросла смертность среди детей с РЛ и РПС на 150%, подростков - на 33% и среди взрослых - на 7,5% (данные РМИЦ МЗ КР) [9-11, 18, 21, 23]. К сожалению, Кыргызстан занимает лидирующее место по распространённости РЛ и РПС среди развивающихся стран, что, впервые, было продемонстрировано нашими ревматологами на XIII международном конгрессе ревматологов Азии и Тихоокеанской лиги APLAR (Asia Pacific League Association of Rheumatology) в сентябре 2008 г. в Йокогаме (Япония) [9-11, 20-23].

Социальная значимость РЛ и РПС определяется высокой распространённостью заболевания, временной нетрудоспособностью и ранней стойкой инвалидизацией молодых трудоспособных людей. Ведь, согласно данным ВОЗ, именно ревмокардит и РПС составляют главную причину смертности людей в первые 4 десятилетия жизни (ВОЗ, 2004, 2005; WHF, 2008) [3, 13-15].

Эти данные свидетельствуют о том, что остается значительным контингент населения Кыргызстана, нуждающийся как в первичной профилактике острой ревматической лихорадки (ОРЛ), так и во вторичной профилактике РЛ с использованием бензилпенициллина пролонгированного действия (бензатин бензилпенициллина). Применение данного препарата в форме бициллина-5 существенно снизило частоту повторных ревматических атак и повысило продолжительность жизни больных РПС [16]. Но, в то же время, рядом авторов указывалось на недостаточную эффективность бициллинопрофилактики у 13-37% больных [2, 8, 17-19]. В качестве одной из возможных причин считалась низкая концентрация антибиотика, обнаруживаемая в сыворотке крови пациентов в отдаленные сроки после внутримышечного введения общепринятых профилактических доз [2, 8, 16-19].

Исследования, проведенные в Институте ревматологии РАМН (г. Москва) и Государственном научном центре по антибиотикам (г. Москва), показали, что экстенциллин обладает явными фармакокинетическими преимуществами в сравнении с отечественным российским бициллином-5 по основному параметру - длительности поддержания адекватной противострептококковой концентрации бензилпенициллина в сыворотке крови пациентов [16]. В настоящее время препарат бициллин-5 (смесь 1,2 млн ЕД бензатина бензилпенициллина и 300 тыс ЕД новокаиновой соли бензилпенициллина), по данным российских ревматологов-кардиологов, рассматривается как не соответствующий фармакокинетическим требованиям, предъявляемым к превентивным препаратам, и не является приемлемым для проведения полноценной вторичной профилактики ОРЛ [16]. Более того, применение бензатина пенициллина в дозе 1,2 млн ЕД в форме экстенциллина или бициллина-5 не обеспечивает адекватной противострептококковой концентрации пенициллина на отдалённых сроках и не приемлемо для проведения полноценной профилактики РЛ [16].

Учитывая вышеизложенное и принимая во внимание появление на кыргызском рынке зарубежных бензатин бензилпенициллинов, представилось важным проведение сравнительных клинических исследований указанных препаратов и российского бициллина-5 с целью определения их пригодности для профилактики рецидивов РЛ.

**Цель настоящей работы** - оценка практической эффективности двух лекарственных форм бензатин бензилпенициллина: экстенбензатина (порошок для инъекций 2,4 млн ЕД, Индия) и бициллина-5 (порошок для инъекций 1,5 млн ЕД, АО «Синтез», Курган, Россия) в ходе открытого рандомизированного сравнительного испытания.

#### **Материал и методы исследования**

На I этапе работы с целью изучения информативности оценки эффективности профилактики бензатин бензилпенициллином до начала применения препарата проводился экспресс-метод диагностики антигена стрептококка группы А (СГА) из зева у 100 взрослых пациентов (63 женщины и 37 мужчин в возрасте 16-45 лет, средний возраст  $25,6 \pm 8$  лет), с диагностированной ХРБС в анамнезе. Наряду с экспресс-методом, выполнялся бактериологический посев содержимого мазка из зева на наличие микрофлоры и ее чувствительность к антибиотикам. Диагноз ХРБС и РЛ устанавливался на основании рекомендаций ВОЗ по критериям диагностики Джонса в модификации Американской кардиологической ассоциации (АКА, 1999), Ассоциации ревматологов России (АРР, 2003) и Всемирной федерации сердца (2008).

В соответствии с целью работы, методом рандомизации были сформированы 2 группы обследуемых лиц, проходивших амбулаторное обследование и стационарное лечение в отделении ревматологии Национального Центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова за период с 01.12.2014 г

по 30.05.2016 г. Первая группа (52 человека) получала экстенбензатин в дозе 2,4 млн ЕД (группа Э), вторая (48 человек) - бициллин-5 в дозе 1,5 млн ЕД (группа Б). Все препараты вводились глубоко внутримышечно 1 раз в 3 недели длительно в течение 12 месяцев.

На II этапе работы проводилась клинико-функциональная оценка течения ХРБС (наличие повторных атак ревматической лихорадки) у больных получающих профилактику бензатинбензилпенициллином, с анализом факторов риска, предрасполагающих к развитию заболевания.

У всех включенных в испытание лиц перед началом работы было получено информированное согласие. Критериями исключения служили: 1) применение антибиотиков в процессе исследования и в течение 1,5 месяцев до его начала; 2) прием препаратов, влияющих на гемодинамику (сердечные гликозиды, диуретики, периферические вазодилататоры); 3) непереносимость бета-лактамовых антибиотиков, подтвержденная документально в сомнительных случаях; 4) почечная и/или печеночная недостаточность; д) беременность и кормление грудью. Кроме того, из исследования исключались пациенты с проведенной в анамнезе тонзиллэктомией, наличием сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на состояние сердца (врожденные пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии); наличием хронической сердечной недостаточности, нарушений мозгового кровообращения, артериальной гипертензии, сахарного диабета.

Для выполнения данной работы была разработана унифицированная регистрационная карта, куда вносились общая информация о пациенте, медицинский анамнез, результаты общеклинического обследования, ФК СН, частота сердечных сокращений (ЧСС), лабораторные данные, включающие титры антистрептолизина-О (АСЛ-О), результаты бактериологического посева из зева и экспресс-метод диагностики антигена СГА, данные ЭКГ в 12 стандартных отведениях и ЭхоКГ с доплеровским исследованием.

Показателями воспалительного процесса в нашем исследовании являлись СОЭ, СРБ, белки острой фазы с повышением концентрации гамма-глобулинов и других фракций глобулинов. С помощью реакции иммуноферментного анализа (ИФА) определяли также повышение иммуноглобулина (Ig) классов А, М, G.

*Определение антигена стрептококка группы А* проводилось экспресс-методом диагностики реакцией агглютинации антигена с использованием быстрых тестов (QuickVue Dipstick Strep A test) с мазка, взятого с поверхности миндалин или задней стенки глотки, согласно рекомендациям американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America) [1].

*Для бактериологических исследований* брались образцы мазков из зева, которые изучались с идентификацией бактерий в бактериологической лаборатории Республиканской клинической инфекционной больницы (г. Бишкек), согласно микробиологическим протоколам, разработанным ВОЗ в 2005г., в соответствии с рекомендациями Института Клинических и Лабораторных Стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI) [5].

Эхокардиографическое и доплерографическое исследование проводилось на аппаратах Vivid-q и PHILIPS Ultrasound MOD iE33 с доплеровской приставкой в стандартном положении испытуемого на спине. Для оценки экоструктур сердца и клапанного аппарата применялось М и В – сканирование.

Анализировались следующие показатели:

- ПЗР ЛП - передне-задний размер левого предсердия, см.
- КДР ЛЖ - конечно-диастолический размер левого желудочка, см.
- КСР ЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка, см.
- ПЖ - правый желудочек, см.
- ПСПЖ - толщина передней стенки правого желудочка, см.
- ЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка, см.
- МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см.
- ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, %.
- Систолическое ЛАД – систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.
- Среднее ЛАД – среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.

Оценивали наличие утолщения створок аортального, митрального, трикуспидального клапанов. Критерием утолщения створок клапанов сердца считали толщину створок клапанов > 5мм. Признаком перикардита принимали эконегативное пространство > 5мм в систолу. Уплотнение створок клапанов и листков перикарда оценивали по интенсивности ультразвукового отражения.

Использование доплеровской техники позволило оценить состояние внутрисердечного кровотока, выявить митральную или аортальную регургитацию, как ранний признак вальвулита, и оценить её объём. Синхронно регистрировалось II стандартное отведение ЭКГ.

**Методы статистической обработки.** Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью методов вариационной статистики с применением стандартных статистических программ EXCEL 5.0, STATISTICA 6.0. Статистическая обработка полученных данных включала в себя вычисление средней арифметической  $M$  и стандартного отклонения ( $\delta$ ). Достоверность различий между группами определялись с помощью критериев Стьюдента,  $\chi$ -квадрата, отношения шансов (ОШ) и Z-критерия. Различия считались статистически достоверными при вероятности неопределенности менее 5 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты исследования и их обсуждение.**

**Сравнительный анализ экспресс-диагностики к антигену стрептококка группы А и бактериального посева мазка из зева у обследованных взрослых.**

С целью изучения информативности экспресс-метода диагностики антигена стрептококка группы А у 100 пациентов с ХРБС наряду с экспресс-методом выполнялся бактериологический посев содержимого мазка из зева, который был выбран нами в качестве референтного теста. Из 100 обследованных нами больных у 34 пациентов (34,0%) экспресс-методом и у 42 пациентов (42,0%) при бактериальном посеве было выявлено наличие СГА (табл. 1).

Таблица 1. Положительные результаты тестов экспресс-методом и при бактериальном посеве на стрептококк группы А у взрослых с ХРБС

Показатели	Количество случаев	
	абс. ч.	%
СГА положительные экспресс-методом		
Всего (n-100)	34	34,0
СГА положительные при бактериальном посеве		
Всего (n-100)	42	42,0

Примечание: СГА – стрептококк группы А

Итак, анализируя полученные данные у пациентов с ХРБС, можно отметить сходную высокую частоту встречаемости СГА, полученную как экспресс-методом, так и бактериальным посевом.

Проведенный статистический анализ показал, что в сравнении с референтным тестом – бактериальным посевом - использованный нами экспресс-метод обладает высокой специфичностью (54/58 или 93,1%), и достаточной чувствительностью (30/42 или 71,4%) (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительный анализ экспресс-метода диагностики антигена стрептококка группы А и бактериологического посева

Признаки	Количество случаев	
	Абс. ч.	%
СГА положительные экспресс-методом		
Всего (n-100)	34	34,0
СГА положительные при БП (n-42)	30	<b>71,4</b>
СГА отрицательные при БП (n-58)	4	6,9
СГА отрицательные экспресс-методом		
Всего (n-100)	66	66,0
СГА положительные при БП (n-42)	12	28,6
СГА отрицательные при БП (n-58)	54	<b>93,1</b>

Примечание: БП – бактериальный посев, СГА - стрептококк группы А

**Факторы риска развития острой ревматической лихорадки.** Далее нами было изучено влияние различных факторов на риск развития ОРЛ, который оценивался по отношению шансов (ОШ) с вычислением 95% доверительного интервала (ДИ), т.е. по отношению событий (т.е. наличия/отсутствия фактора риска) у больных с ХРБС (табл.3).

Как следует из данных, представленных в табл. 3., наиболее существенное повышение риска развития РЛ отмечалось при наличии у пациента синдрома дисплазии соединительной ткани сердца (ДСТС). Так, при

наличии синдрома ДСТС риск развития ОРЛ возрастал более, чем в 8 раз (ОШ-8,2; 95% ДИ 4,1-60,4;  $p < 0,005$ ).

Значимое повышение риска развития РЛ отмечалось у пациентов с явлениями тонзиллофарингита. Как свидетельствуют результаты нашего исследования наличие тонзиллофарингита ассоциировалось почти с 6-ти кратным возрастанием риска развития РЛ (ОШ - 5,8; 95% ДИ 3,26-10,33;  $p < 0,01$ ). Кроме того, важную роль в развитии РЛ играло наличие хронических очагов инфекции (синуситы, отиты, кариозные зубы), при выявлении которых риск возникновения ревматической лихорадки возрастал в 1,92 раза (ОШ -1,92; 95% ДИ 1,18-3,24;  $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Факторы, предрасполагающие развитие острой ревматической лихорадки

Провоцирующий фактор	Признаки					ОШ 95%ДИ	P
	Больные с РЛ n-100		Контроль n-120				
	Абс. число	%	Абс. Число	%			
Тонзиллофарингит «+»	49	49,0	17	14,2	5,80 (3,26-10,33)	<0,01	
Тонзиллофарингит «-»	51	51,0	103	85,8			
Очаги инфекции «+»	37	37,0	28	23,3	1,92 (1,18-3,24)	<0,05	
Очаги инфекции «-»	63	63,0	92	76,7			
Наследственность «+»	19	19,0	19	15,8	1,23 (0,68-2,24)	НД	
Наследственность «-»	81	81,0	101	84,2			
Женский пол «+»	63	63,0	68	56,7	1,55 (1,01-2,47)	<0,05	
Женский пол «-»	37	37,0	52	43,3			
ДСТС «+»	6	6,0	1	0,8	8,2 (1,1-60,4)	<0,005	
ДСТС «-»	94	94,0	119	99,2			

Примечание: «+» - наличие признака, «-» - отсутствие признака, ДСТС - синдром дисплазии соединительной ткани сердца, ОШ-отношение шансов, ДИ-доверительный интервал.

Обращает на себя внимание наличие гендерных различий в предрасположенности к развитию РЛ. Так, согласно нашим данным, женщины более чем в 1,5 раза чаще заболевают РЛ, нежели мужчины (ОШ -1,55; 95% ДИ 1,05-2,47;  $p < 0,05$ ). Влияниеотягощенной наследственности по ХРБС в нашем исследовании не показало существенного влияния на риск развития РЛ у обследованных пациентов ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

**Клинико-функциональные особенности течения ХРБС на фоне профилактики бензатин бензилпенициллином.** Через 6-12 месяцев контрольного обследования клинические симптомы кардита с Эхо-КГ признаками вальвулита имели 28 (58,3%) пациентов из группы Б (n-48) и 7 (13,4%) пациентов из группы Э (n-52). У 9 (25,7%) из общего числа больных с повторной РЛ установлен вальвулит митрального, у 9 (25,7%) – вальвулит аортального клапана (табл. 4). У 19 (54,2%) больных отмечался одновременно вальвулит митрального и аортального клапанов. При этом вальвулит митрального клапана был выявлен у 2 (28,6%) пациентов из группы Э и у 7 (25,0%) пациентов из группы Б. Вальвулит аортального клапана чаще регистрировался в группе Б (28,6%, против 14,2% у группы Э, РД-0,14; 95% ДИ 0,01-0,29;  $p < 0,05$ ). Комбинированное поражение - вальвулит митрального и аортального клапанов также существенно чаще наблюдался в группе Б (53,6% против 14,3%; РД - 0,25; 95% ДИ 0,14-0,36;  $p < 0,001$ ).

Таблица 4. Клинические симптомы кардита с ЭхоКГ-признаками вальвулита больных с ревматической лихорадкой

Группа	Всего больных	Вальвулит					
		митрального клапана		аортального клапана		митрального и аортального клапанов	
		абс. Число		абс.ч.	%	абс.ч.	%
Э	7	2	28,6	1	14,2	4	14,3

Б	28	7	25,0	8	28,6	15	53,6
Всего	35	9	25,7	9	25,7	19	54,2
Признаки	РД (95% ДИ)	НД		0,14 (0,01-0,29)		0,25 (0,14-0,55)	
	Р			<0,05		<0,001	

Примечание: РД - разность долей, ДИ - доверительный интервал, НД – недостоверные различия.

Эхокардиографически картина РЛ характеризовалась наличием нарастания краевых уплотнений (утолщений) створок клапанов с рыхлостью контуров и нарастанием митральной и/или аортальной регургитации с минимальной и/или I-II степени до четкой I и/или II-III степени. Кроме того, отмечалось увеличение КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ПЗР ЛП сердца.

Поражение сердца при РЛ у обследованных групп характеризовалось не только картиной эндокардита (вальвулита), но и явлениями миокардита. На ЭКГ у 13 больных с РЛ отмечались переходящие желудочковые экстрасистолы: у 9 градации Laun I и у 4 - градации Laun II. Кроме того, у 12 больных была выявлена блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса и у 8 больных - атриоventрикулярная блокада I-II степени (Мобитц I-II).

Выраженный полиартритический синдром с явлениями артрита в крупных и средних суставах регистрировался у 2 пациентов (5,7% случаев) из группы Б, проявляясь сильными болями и нарушением функции суставов. При этом отметим, что чаще суставной синдром в виде полиартралгий (табл. 5) отмечался при РЛ в группе Б (46,4% против 14,2%; РД – 0,30; 0,16-0,45,  $p < 0,0001$ ).

Таблица 5. Клинические проявления ревматической лихорадки, в соответствии с «большими и малыми критериями» Киселя-Джонса

Признаки	Э (n-52)		Б (n-48)		РД (95% ДИ)	p
	Абс. число	%	Абс. число	%		
Кардит	7	13,5	28	58,3*	0,25 (0,13-0,59)	<0,001
Полиартралгия	1	14,2	13	46,4**	0,30 (0,13-0,47)	<0,0001

Примечание: РД – разница долей, ДИ – доверительный интервал. \* -  $p < 0,05$

Острофазовые реактанты крови (СОЭ, СРБ), входящие в «малые критерии» РЛ, не всегда соответствовали клинике кардита (табл. 6).

Так, для 6 больных (17,1% случаев) было характерно латентное течение болезни, когда все острофазовые показатели были в пределах нормальных значений, при этом РЛ диагностировалась по данным ЭхоКГ, ЭКГ критериев и наличию полиартралгии. Минимальная активность ревматического процесса отмечалась у 16 больных (45,7% случаев). При этом клинические симптомы были выражены слабо, наблюдались умеренные или слабовыраженные признаки ревмокардита, полиартралгии. В этих случаях наличие активности ревматического процесса было верифицировано с учётом любых двух «малых критериев» РЛ. У 9 больных (25,7% случаев) РЛ протекала с умеренной активностью с ускорением СОЭ, незначительным нейтрофильным лейкоцитозом, отсутствием выраженного экссудативного компонента воспаления. При максимальной степени активности у 4 больных (11,4% случаев) общие и местные проявления болезни были яркими с наличием лихорадки, преобладанием экссудативного компонента воспаления в пораженных органах (артрит, диффузный миокардит, панкардит).

Таблица 6. Острофазовые реактанты и некоторые иммунологические проявления у больных ревматической лихорадкой

Показатели	Больные с РЛ (n-35)			
	Латентное течение	I степень активности	II степень активности	III степень активности
	(n-6) 17,1%	(n-16) 45,7%	(n-9) 25,7%	(n-4) 11,4%
СОЭ, мм/ч	13,0±1,52	19,0±1,48	30,0±6,23	42,0±2,13

СРБ мг/л	5,0 ±0,2	12,0±6,0	24,0±6,2	192,0±24,0
α <sub>2</sub> -Глобулины, %	7,8±0,24	9,0±1,42	13,5±1,96	16,2±2,53
γ-Глобулины, %	16,9±0,12	18,0±1,24	23,1 ±2,21	26,2 ±4,23
Титр АСЛ-0	1:165-1:300	1:300-1:625	1:300-1:625	1:625-1:250
Ig G, мг/мл	14,0±2,45	19,0±2,14	22,0±2,81	24,5± 3,62

Кроме того, при повторном (через 6-12 месяцев) проведении экспресс-диагностики антигена СГА из зева у пациентов, получающих профилактику бензатин бензилпенициллином, только у 3 больных из группы Б результат был положительным. Но бактериальный посев, при этом, у них роста не дал.

**Заключение:** Таким образом, у пациентов с ХРБС, получающих регулярную вторичную профилактику бензатинбензилпенициллином, отмечались частые клинические проявления рецидива ревмокардита в группе больных, получающих Бициллин-5. Наиболее эффективной лекарственной формой бензатина бензилпенициллина явился экстенбензатин. Более того, выявлено, что применение бензатина пенициллина в форме бициллина-5 не обеспечивает адекватной противострептококковой концентрации пенициллина на отдалённых сроках и, следовательно, не приемлемо для проведения полноценной профилактики РЛ [16]. В этой связи, хотелось бы отметить важность проведения правильной первичной и вторичной профилактической работы на уровне первичного здравоохранения. Кроме того, необходимо устранение факторов риска РЛ посредством санации носо- и ротоглоточной инфекции, таких как кариозные зубы, синуситы (гаймориты, фронтиты, этмоидиты).

Вторичная профилактика РЛ предусматривает регулярное введение пенициллина пролонгированного действия бензатинбензилпенициллина (экстенбензатина), назначаемого в дозе 2,4 млн ЕД внутримышечно по 1 разу через каждые 3 недели.

Хотелось бы отметить, что длительное профилактическое лечение экстенбензатином больных, перенесших, РЛ показало высокую эффективность в предупреждении прогрессирования заболевания и повторных её атак.

### *Литература*

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. RedBook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics, 2006.
2. *Bisno A. L.* Acute pharyngitis: etiology and diagnosis // *Pediatrics*, 1996. 97: 944-949.
3. *Bisno A. L.* Acute rheumatic fever: a present-day perspective // *Medicine*, 1993. 72: 4: 278-283.
4. *Casey J. R., Pichichero M. E.* Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of Group A streptococcal tonsillopharyngitis // *Clin Infect Dis.*, 2005. 40: 1748-1755.
5. Clinical Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Seventh Informational Supplement M100-S15. CLSI, Wayne, Pennsylvania, USA, 2005.
6. *Cohen R., Levy C., Doit C. et al.* Six-day amoxicillin vs ten day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis // *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15: 678-682.
7. *Feder H. M., Gerber M. A., Randolph M. E., et al.* Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin // *Pediatrics*, 1999. 103: 1: 47-51.
8. *McIsaac W. J., Goel V., To T., Low D. E.* The validity of a sore throat score in family practice // *CMAJ.*, 2000. 163: 7: 811-815.
9. *Omurzakova Nazgul, Yamano Yoshihisa, Nakjima Toshihiro et al.* Rheumatologic services in Central Asian countries: current state of development of rheumatology in Central Asia, Special Article // *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2009. № 12. P. 288-292.
10. *Omurzakova Nazgul A., Yamano Yoshihisa, Nakjima Toshihiro et al.* High incidence of rheumatic fever and rheumatic heart disease in the republics of Central Asia// *International Journal of Rheumatic Diseases.*, 2009. № 12. P. 79-83.
11. *Omurzakova Nazgul A., Yamano Yoshihisa, Sato Tomoo et al.* Increased prevalence of group A b-hemolytic streptococcus among an ethnic population in Kyrgyzstan detected by the rapid antigen detection test // *Mol Med Rep.*, 2008. № 1. P. 869-874.
12. *Peyramond D., Prier H., Geslin P., Cohen R.* Six-day amoxicillin versus 10-day penicillin V for Group A beta-hemolytic streptococcal acute tonsillitis in adults: a French multicentre, open-label, randomized study // *Scand J Infect Dis.*, 1996. 28: 497-501.

13. WHO: Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation. World Health Organ Tech Rep Ser., 2004. № 923. P. 1-122.
14. World Heart Federation: Diagnosis and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease; RHD. Curriculum, 2008. P. 2-29.
15. WHO: The current evidence for the burden of group a streptococcal diseases. Geneva, World Health Organisation, 2005.
16. Белов Б. С., Черняк А. В., Сидоренко С. В. и др. Сравнительная оценка фармакокинетики различных лекарственных форм бензатин пенициллина // Антибиотики и химиотер, 2000. 4: 18-21.
17. Беляков В. Д. Сюрпризы стрептококковой инфекции // Вестн. РАМН, 1996. 11: 24-28.
18. Насонова В. А., Белов Б. С., Страчунский Л. С. и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита // Российская ревматология, 1999. 4: 20-27.
19. Козлов Р. С., Сивая О. В., Шпынев К. В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pyogenes в различных регионах России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I // Клинический микробиологический журнал, 2005. 7: 2: 154-166.
20. Омурзакова Н. А. Ревматическая лихорадка и трудность диагностики стрептококковых тонзиллофарингитов // Известия вузов, 2010. 4: 65-67.
21. Омурзакова Н. А. Частота встречаемости  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А, выявленная экспресс-методом диагностики в Кыргызской Республике // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета, 2012. 12 (4): 139-143.
22. Омурзакова Н. А. Значимость экспресс-метода диагностики антигена стрептококка группы А у больных с ревматической лихорадкой и у здоровых лиц // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета, 2011; 12 (11): 177-180.
23. Саатова Г. М., Накаджима Т., Омурзакова Н. А. Ревматическая лихорадка в Кыргызстане: распространенность, последствия, стратегия контроля // Здоровье матери и ребёнка, 2009. 1 (1): 60-66.