

# ДИАГНОСТИКА И РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ А-СТРЕПТОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ ГЛОТКИ

## КАК ОСНОВА ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

Проблема острого тонзиллита, вызванного  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), по-прежнему сохраняет свою актуальность как во врачебном, так и в общемедицинском плане. В настоящей статье представлены данные, свидетельствующие о возрождении высоковирулентной БГСА-инфекции и нарастании частоты осложнений (острая ревматическая лихорадка, синдром токсического шока), обоснована необходимость рациональной антибактериальной терапии данной патологии. Препаратами выбора для лечения острых форм БГСА-тонзиллита являются пенициллины (амоксциллин, бензатин-пенициллин, феноксиметилпенициллин) и цефалоспорины I поколения (цефадроксил), а при непереносимости  $\beta$ -лактамов – макролиды. При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита, когда вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими  $\beta$ -лактамазы, достаточно высока, применяют ингибитор-защищенные пенициллины (амоксциллин-клавуланат) или цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим-аксетил, цефиксим). Антибиотики – линкозамы (линкомицин, клиндамицин) используют в терапии острого и хронического БГСА-тонзиллита как препараты резерва.

### Ключевые слова:

*А-стрептококковый тонзиллит  
антибиотикотерапия*

Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics – AAP) [1, 2], а также Американского общества инфекционных болезней (Infection Disease Society of America – IDSA) [3].

### ТЕРМИНОЛОГИЯ

Следует отметить явное противоречие в отечественной и зарубежной нозологической терминологии.

Острый тонзиллит (ангина) – это воспаление одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца, чаще небных миндалин, имеющее большей частью стрептококковую, реже – вирусную этиологию. Под острым фарингитом понимают воспаление слизистой оболочки глотки преимущественно вирусного генеза. В соответствии с международной классификацией болезней X пересмотра выделяют стрептококковый фарингит (J02.0) и стрептококковый тонзиллит (J03.0). Однако в зарубежной литературе широко используются взаимозаменяемые термины «тонзиллофарингит» и «фарингит». Такое смешение понятий, которое в последние годы стало встречаться, к сожалению, и в отечественной медицинской литературе, представляется, на наш взгляд, не совсем корректным с учетом различий в этиопатогенезе и патоморфологии, а также в практических подходах к терапии. Отчасти можно согласиться с термином «тонзил-

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфекции верхних дыхательных путей относятся к числу заболеваний, широко распространенных в амбулаторной практике. При этом наиболее значимым бактериальным возбудителем является бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Общеизвестно, что БГСА-инфекции глотки могут привести к развитию ранних гнойных (абсцессы, флегмоны) и поздних иммуноопосредованных (острая ревматическая лихорадка – ОРЛ, постстрептококковый гломерулонефрит) осложнений, что может быть успешно предупреждено своевременным назначением адекватной антибактериальной терапии.

Чрезвычайная актуальность данной проблемы подчеркивается пристальным вниманием к ней со стороны национальных и международных научных медицинских ассоциаций. Так, в течение пяти предыдущих лет увидели свет обновленные варианты рекомендаций, подготовленных группами экспертов Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – AHA) и

лофарингит», имея в виду возможное сочетание симптоматики тонзиллита и фарингита, особенно в педиатрической практике. Однако говорить о поражении миндалин (нередко – гнойном), протекающем в рамках состояния, которое диагностируется как «фарингит», представляется абсурдным с точки зрения русскоязычной терминологии. Кроме того, широкое применение термина «фарингит» (который, как указывалось выше, ассоциируется преимущественно с вирусной инфекцией) может повлечь за собой необоснованный отказ от применения антибиотиков в тех клинических ситуациях, где эти препараты необходимы. Поэтому в отечественных практических рекомендациях указанные два термина разделены между собой (тонзиллит/фарингит) [4].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

БГСА передается воздушно-капельным путем. Источниками инфекции являются больные и реже – бессимптомные носители. Наибольшая заболеваемость отмечается в зимне-весенний период. Характерно быстрое распространение инфекции (особенно в организованных коллективах с пребыванием людей в стесненных условиях), а также преимущественное поражение детей в возрасте 5–15 лет и молодых лиц.

Точных данных официальной статистики по БГСА-инфекциям нет. Однако, согласно результатам американских исследователей, практически каждый ребенок, достигший 5-летнего возраста, имеет в анамнезе перенесенную БГСА-инфекцию глотки, а в возрасте 13 лет количество эпизодов заболевания достигает трех [5]. При этом прямые и косвенные расходы, связанные с каждым случаем БГСА-тонзиллита/фарингита, составляют 205 долл. При экстраполяции на все население США указанная стоимость колеблется от 224 млн до 539 млн долл. ежегодно [6].

Вся имеющаяся на сегодня информация свидетельствует о том, что по крайней мере в пределах нескольких следующих десятилетий человечество не сможет быть избавлено от стрептококка этой группы. Более того, проведенный В.Д. Беляковым анализ эпидемиологического процесса показал, что в конце XX века появилась и нарастает БГСА-инфекция, являющаяся аналогом таковой прошлых времен. И в ближайшем будущем всем нам предстоит решающее сражение с высоковирулентной агрессивной БГСА-инфекцией, которая в соответствии с ее биологическими характеристиками способна проявить такую же мощь так, как и в начале XX века [7].

Данное положение уже нашло свое подтверждение. В середине 1980-х гг. в США, стране, имевшей наиболее благоприятные медико-статистические показатели, разразилась вспышка ОРЛ среди детей и молодых взрослых. Причем в большинстве случаев заболевали дети из семей, годовой достаток в которых превышал средний по стране (т. е. отдельное жилище, полноценное питание, возможность своевременного получения квалифицированной медицинской помощи). Примечательно, что в большинстве случаев диагноз ОРЛ был поставлен с опоз-

данием. Среди наиболее вероятных причин данной вспышки далеко не последнюю роль сыграл и так называемый врачебный фактор. Как оказалось, многие молодые врачи никогда не видели больных с ОРЛ, не предполагали возможности циркуляции стрептококка в школьных коллективах, не знали о профилактическом значении пенициллина и часто вообще не имели представления о том, что при БГСА-тонзиллитах/фарингитах нужно применять антибиотики.

В конце 1980-х – начале 1990-х гг. из США и ряда стран Западной Европы стали поступать сообщения о чрезвычайно тяжелой инвазивной БГСА-инфекции, протекающей с гипотензией, коагулопатией и полиорганной недостаточностью. Для обозначения этого состояния был предложен термин «синдром стрептококкового токсического шока» (streptococcal toxic shock-like syndrome) по аналогии со стафилококковым токсическим шоком. И хотя основными «входными воротами» для этой угрожающей жизни инфекции служили кожа и мягкие ткани, в 10–20% случаев заболевание ассоциировалось с первичным очагом, локализующимся в лимфоидных структурах носоглотки. Более того, при анализе инвазивных БГСА-инфекций в США в 1985–1992 гг. установлено, что кривые заболеваемости ОРЛ и синдромом токсического шока стрептококкового генеза были очень схожими как по времени, так и по амплитуде.

Дополнительным подтверждением изложенному служат недавние вспышки ОРЛ в Италии и Израиле [8, 9], а также чрезвычайно высокие показатели заболеваемости данной нозологической формой в Австралии и Океании [10].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Выделяют эпидемиологические и клинические признаки, в большей степени присущие БГСА-инфекции глотки или вирусному фарингиту (табл. 1). Однако наибольшее значение в разграничении БГСА-тонзиллита с другими нозологиями имеют лихорадка  $\geq 38^\circ\text{C}$ , отсутствие кашля, отечность миндалин и наличие в них экссу-

**Таблица 1. Эпидемиологические и клинические признаки БГСА-инфекции глотки и вирусного фарингита**

БГСА-тонзиллит/фарингит	Вирусный фарингит
<ul style="list-style-type: none"> <li>• острая боль в горле</li> <li>• возраст 5–15 лет</li> <li>• лихорадка</li> <li>• головная боль</li> <li>• тошнота, рвота, боль в животе (чаще у детей)</li> <li>• гиперемия и отек миндалин и задней стенки глотки</li> <li>• наличие экссудата в криптах миндалин</li> <li>• петехии на мягком небе</li> <li>• увеличение и болезненность шейных лимфоузлов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• конъюнктивит</li> <li>• ринит</li> <li>• кашель</li> <li>• диарея</li> <li>• охриплость голоса</li> <li>• очаговый язвенный стоматит</li> <li>• вирусная экзантема</li> </ul>

**Таблица 2. Шкала McIsaac для диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита [11, в модификации]**

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка $\geq 38^\circ$	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст	
Моложе 15 лет	1
15–45 лет	0
Старше 45 лет	-1
Алгоритм назначения антибактериальной терапии (АБТ) при отсутствии условий для микробиологического исследования: 0–1 балл – АБТ не показана 2 балла – АБТ по усмотрению врача 3–5 баллов – АБТ	

дата, увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов. Эти симптомы составляют основу предложенного R. Centor и модифицированного W. McIsaac клинического алгоритма, который был апробирован на большой группе пациентов (табл. 2). Данный алгоритм позволяет при первом осмотре больного предположить наличие БГСА-инфекции глотки и, соответственно, решить вопрос о назначении эмпирической антимикробной терапии при невозможности дальнейшей этиологической верификации диагноза.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз БГСА-тонзиллита/фарингита следует подтверждать микробиологическим исследованием мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. Однако у культурального метода имеется ряд недостатков: а) он не позволяет дифференцировать активную инфекцию от БГСА-носительства, б) для выполнения данного исследования требуется 2–3 суток, в) необходимо наличие сертифицированной микробиологической лаборатории и решение ряда организационных вопросов (доставка образцов, наличие персонала, обеспечение транспортом и др.), г) высокая стоимость исследования.

В последние годы все большее распространение получают тестовые системы, основанные на иммунохроматографическом методе. Они позволяют определять БГСА-антиген в течение 5–7 мин и обладают высокой специфичностью и чувствительностью. В России подобный экспресс-тест (Стрептатест) зарегистрирован в 2010 г. Результаты маркетинговых исследований свидетельствуют о необходимости внедрения этого теста в широкую клиническую практику.

Определение титров противострептококковых антител, в частности антистрептолизина-О (АСЛ-О), при обследовании больного с текущей БГСА-инфекцией глотки является малоинформативным. Повышение титров АСЛ-О начинается к концу 2-й недели и достигает максимума к

4–5-й неделе от начала болезни, т. е. в период, когда клиническая симптоматика БГСА-тонзиллита/фарингита практически полностью регрессирует. Также следует заметить, что нормальные значения вышеуказанного показателя варьируют в зависимости от возраста больного, географического положения местности и сезона. Поэтому в соответствии с рекомендациями ВОЗ верхняя граница нормы для противострептококковых антител не должна превышать 20%-ный уровень над популяционными данными, полученными от здоровых лиц определенной возрастной группы, проживающих в конкретном регионе с учетом времени года. Необходимо, чтобы для каждой серии новых исследований в качестве контроля использовали стандартизованные сыворотки с известным титром противострептококковых антител.

С другой стороны, динамическое повышение титров АСЛ-О в достаточной степени подтверждает перенесенную А-стрептококковую инфекцию глотки, что является важным компонентом в диагностике ОРЛ. При отсутствии ответа на стрептококковый антиген в сочетании с негативными данными микробиологического исследования диагноз ОРЛ представляется маловероятным. Однако уровень стрептококковых антител может быть нормальным, если между началом ОРЛ и проведением исследования прошло более 2 мес. Чаще всего это наблюдают у больных с ревматической хореой. Подобную закономерность наблюдают и у пациентов с поздним ревматическим кардитом.

Следует отметить, что повышение титров АСЛ-О отражает только контакт макроорганизма с БГСА-инфекцией и отнюдь не является признаком активного ревматического процесса. Указанный феномен, выявленный однократно во время диспансеризации у здоровых лиц, не рассматривается в качестве показателя к антибактериальной терапии. Кроме того, повышенные титры АСЛ-О могут наблюдаться при инфекциях, вызванных стрептококками из групп С или G, которые никакого отношения к ОРЛ не имеют.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Учитывая возможность спонтанного купирования клинической симптоматики БГСА-тонзиллита и выздоровления без каких-либо осложнений, некоторые врачи при курации таких больных совершенно необоснованно отдают предпочтение местному лечению (полоскание, ингаляции и т. д.) в ущерб системной антибиотикотерапии. Подобный подход представляется совершенно неправильным и даже вредным для больного из-за угрозы развития вышеуказанных весьма серьезных последствий.

На сегодняшний день истинные причины упомянутого возрождения высоковирулентной

БГСА-инфекции остаются полностью не раскрытыми. В связи с этим точный диагноз и **обязательная** рациональная антибиотикотерапия БГСА-тонзиллита (в т. ч. его мало-симптомных форм) стали играть еще более важную роль как в контроле за распространением этих инфекций, так и в профилактике осложнений.

Основными принципами для выбора антибиотика при БГСА-инфекции глотки являются следующие: эффективность, безопасность, антимикробный спектр (узкий или широкий), режим дозирования, комплаентность (соблюдение предписанной схемы терапии) и стоимость.

С учетом вышеизложенного пенициллин V (феноксиметилпенициллин) или амоксициллин рассматриваются как препараты 1-й линии у больных с хорошей переносимостью этих лекарственных средств. Однако оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов представляется амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по своим фармакокинетическим характеристикам, отличаясь большей биодоступностью (95, 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17, 22 и 80% соответственно).

В вышеуказанных рекомендациях предложена новая схема применения амоксицилина, заключающаяся в однократном приеме суточной дозы, составляющей 50 мг/кг, максимум 1 г, в течение 10 дней. Основанием для внедрения указанной схемы послужили результаты 4 сравнительных исследований, в ходе которых было показано, что клиническая и бактериологическая активность амоксицилина, назначавшегося 1 раз в сутки больным с БГСА-инфекцией глотки, была сопоставима с таковой в группах сравнения. В то же время эти работы различались как по суточным дозам амоксицилина в исследуемых группах, так и по схемам лечения в контроле. Более того, подобные схемы восприняты отнюдь не однозначно, в частности европейскими авторами, и в настоящее время не одобрены контролирующими органами (FDA, EMA) для первичной профилактики ОРЛ [12, 13].

Назначение ампицилина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным по причине неудовлетворительных фармакокинетических

характеристик препарата (в первую очередь низкой биодоступности).

Применение феноксиметилпенициллина представляется оправданным только у младшего контингента больных, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую комплаентность, контролируемую со стороны родителей, чего нельзя сказать о подростках. Кроме того, хотелось бы напомнить о специфическом феномене аминопенициллин-ассоциированной кожной сыпи у больных инфекционным мононуклеозом, частота развития которой в современных условиях составляет 29,5% [14]. Поэтому феноксиметилпенициллин рассматривается как препарат выбора в ситуациях, когда у пациента с острым тонзиллитом невозможно быстро исключить диагноз инфекционного мононуклеоза по имеющимся клиническим и лабораторным признакам, а также провести микробиологическое исследование или экспресс-тест на БГСА.

**Основными принципами для выбора антибиотика при БГСА-инфекции глотки являются следующие: эффективность, безопасность, антимикробный спектр (узкий или широкий), режим дозирования, комплаентность (соблюдение предписанной схемы терапии) и стоимость**

Назначение однократной инъекции бензатинпенициллина целесообразно в следующих случаях: а) низкая исполнительность больных, б) ОРЛ и/или хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) в анамнезе у ближайших родственников, в) неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности), г) вспышки БГСА-инфекции в организованных коллективах, д) невозможность перорального приема.

Наряду с пенициллинами, заслуживает несомненного внимания представитель оральных цефалоспоринов I поколения – цефадроксил, высокая эффективность кото-

## Инъекционная эффективность в таблетках\*

при респираторных  
инфекциях



**astellas**  
№1 в назначениях  
антибиотиков<sup>1</sup>

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

## Флемоксин Соллютаб® амоксициллин

Антибиотик со 100%  
активностью  
в отношении основных  
респираторных патогенов<sup>2, 4</sup>

Биодоступность амоксицилина  
в форме диспергируемых  
таблеток Соллютаб® сопоставима  
с инъекционной (93%)<sup>5, 6</sup>



\* Яковлев С. В., Дюкань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Сравнительный поликлинический анализ. МВ, 2014 г., стр. 4–6.  
1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначенным часам антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синвейт Кокаин», и действительна по состоянию на апрель 2015 года.  
2. Козлов Р. С. и соавт. ПБАК 1999–2009. КМАХ, 2010, Том 12, №4, стр. 329–341.  
3. Азизович О. В., Козлов Р. С., Кречетович О. И., Исаев И. В. КМАХ, 2012, Том 14, №4, стр. 309–321.  
4. Соловьев О. В., Козлов Р. С. и соавт. Антибиотикотерапевтическая И. Инфекция в России. КМАХ, 2014, Том 16, №1, стр. 57–69.  
5. Ботомильский М. Р., Фейгина В. М., Лещинский А. В. (2011).  
6. Адаптировано, инструкция по медицинскому применению препарата Флемоксин Соллютаб® (ПС-001852-190811).  
Информация для специалистов здравоохранения  
АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.



рого в терапии А-стрептококковых тонзиллитов, а также хорошая переносимость подтверждены в многочисленных клинических исследованиях. Следует помнить, что среди пациентов с непереносимостью пенициллина перекрестные аллергические реакции на цефалоспорины встречаются в 10–15% случаев.

При непереносимости бета-лактамов антибиотиков целесообразно назначение макролидов, противострептококковая активность которых сопоставима с таковой для пенициллина. Эти препараты также обладают способностью создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции и хорошей переносимостью. Применение эритромицина – первого представителя антибиотиков данного класса – в настоящее время существенно снизилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он наиболее часто, по сравнению с другими макролидами, вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

Длительность лечения БГСА-инфекции глотки макролидами составляет 10 дней, для азитромицина – 5 дней. Следует отметить, что ранее одобренная Фармкомитетом РФ схема (10 мг/кг/сут в 1 прием в течение 3 дней, курсовая доза 30 мг/кг) значительно уступает по бактериологической эффективности как 5-дневной схеме (12 мг/кг/сут

**Таблица 3. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите [4]**

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность (дни)
	Взрослые	Дети	
<b>Пенициллины</b>			
бензатин-пенициллин	2,4 млн ЕД	1,2 млн ЕД	однократно
феноксиметилпенициллин <sup>1</sup>	1,5 г (3)	0,75 г (3)	10
амоксциллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
<b>Цефалоспорины</b>			
цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1–2)	10
<b>При непереносимости бета-лактамов антибиотиков</b>			
<b>Макролиды</b>			
Спирамицин	6 млн. ЕД (2)	3 млн ЕД (2)	10
Азитромицин	0,5 г – 1-й день, затем 0,25 г (1) <sup>2</sup>	12 мг/кг (1) <sup>2</sup>	5
Рокситромицин	0,3 г (2)	5 мг/кг (2)	10
Кларитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
Мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Джозамицин	1,5 г (3)	40–50 мг/кг (3)	10
Эритромицин <sup>3</sup>	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10
<b>При непереносимости макролидов и бета-лактамов антибиотиков</b>			
<b>Линкозамиды</b>			
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	

Примечания:

<sup>1</sup> Рекомендуется преимущественно для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии.

<sup>2</sup> Схемы одобрены FDA.

<sup>3</sup> Для эритромицина характерно наиболее частое по сравнению с другими макролидами развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

**Таблица 4. Дозы и режим введения антибиотиков при хроническом рецидивирующем БГСА-тонзиллите [4]**

Антибиотик	Суточная доза (кратность)		Длительность лечения (дни)
	Взрослые	Дети	
Амоксициллин/клавуланат	1,875 г (3)	40 мг/кг (3)	10
Цефутоксим – аксетил	0,5 г (2)	20 мг/кг (2)	10
Цефиксим	0,4 г (1)	8 мг/кг (1)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10

в 1 прием в течение 5 дней, курсовая доза 60 мг/кг), так и препаратам сравнения [15, 16].

Антибиотики – линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при БГСА-тонзиллите только при непереносимости как  $\beta$ -лактамов, так и макролидов.

Схемы антимикробной терапии острого и хронического рецидивирующего А-стрептококкового тонзиллита, принятые в РФ, представлены в *таблицах 3 и 4*. Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов и ко-тримоксазола (бисептола) при БГСА-инфекции глотки в настоящее время неоправданно по причине высокой частоты резистентности и, следовательно, низких показателях эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) не обосновано вследствие низкой природной противострептококковой активности этих препаратов. Фторхинолоны II поколения, (т. н. «респираторные» – левофлоксацин, моксифлоксацин), несмотря на их высокую противострептококковую активность, не показаны для стандартного лечения БГСА-инфекций глотки из-за широкого спектра антимикробного действия (что может послужить побудительным моментом к формированию резистентности к этим препаратам со стороны других возбудителей инфекций), менее благоприятного (по сравнению с пенициллином) профиля нежелательных лекарственных реакций, а также более высокой стоимости.

## ИНТЕРНАЛИЗАЦИЯ И БИОПЛЕНКИ ПРИ БГСА-ИНФЕКЦИЯХ ГЛОТКИ

В рамках рассматриваемой проблемы указанные микробиологические феномены в последнее время приобретают все большую популярность (иногда – искусственно гипертрофированную). Следует отметить, что при сдержанной оценке клинической значимости полученных данных со стороны микробиологов, рядом авторов (к сожалению, недостаточно обоснованно и, что крайне важно, без оценки последствий!!) предлагается пересмотреть ныне существующие схемы антимикробной терапии и назначать макролиды как препараты первого ряда при хронических формах БГСА-тонзиллитов/фарингитов.

Феномен интернализации заключается в том, что БГСА, являющиеся, по сути, внеклеточными патогенами, могут проникать внутрь эпителиальных клеток слизистой оболочки дыхательных путей и таким образом быть защищенными от действия бета-лактамов антибиотиков. Однако, по данным эксперта ВОЗ по проблемам стрептококковых инфекций профессора Э. Каплана, указанный феномен аналогичен таковому, наблюдаемому у носителей БГСА в верхних дыхательных путях. Подходы к терапии таких пациентов указаны ниже.

В то же время, как подчеркивает проф. Э. Каплан, феномен интернализации «не следует интерпретировать как указание на то, что макролиды или азалиды являются более эффективными в эрадикации БГСА из верхних дыхательных путей. Врачам следует иметь в виду, что локальные показатели устойчивости БГСА к макролидам остаются достаточно значимыми во многих регионах, особенно за пределами США» [17].

По вопросу микробных биопленок можно сказать следующее. В начале прошлого года был опубликован обзор германских исследователей, в котором подчеркивается, что в силу нарастающей устойчивости БГСА к макролидам последние не являются решением проблемы А-стрептококковых биопленок [18]. Гораздо более перспективным направлением исследований в этой области представляется совместное применение общепринятых терапевтических схем (пенициллины) и кодируемых бактериофагами специфических ферментов – пептидогликангидролаз (эндолизин), способных разрушать как экзополимерный матрикс биопленки, так и клеточную стенку БГСА [19]. К тому же до настоящего времени сравнительные рандомизированные контролируемые исследования, демонстрирующие клиническую и бактериологическую эффективность макролидов и азалидов при хронических рецидивирующих БГСА-тонзиллитах/фарингитах, ассоциированных с формированием биопленок, не проводились. Следовательно, дозы и схемы применения этих препаратов для подобных больных не разработаны. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в данном направлении, которые позволят оценить эффективность подобной тактики и потенциальные риски ее применения как для отдельного пациента (безопасность и переносимость), так и для общества в целом (развитие антибиотикорезистентности) [20].

Необходимо отметить, что на рубеже XX–XXI вв. приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину была распространена достаточно высоко и в ряде стран Европы превышала 20%. Исследования, выполненные в Финляндии, Испании, Италии, Германии, Бельгии, подтвердили, что эта устойчивость, как правило, ассоциируется с потреблением макролидов и является управляемым процессом. Ограничение применения макролидов привело к 2–4-кратному снижению уровня резистентности БГСА к этим препаратам.

По данным многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС-3, в России за период 2006–2009 гг. резистентность БГСА к макролидам была следующей: эритромицин – 0,8%, кларитромицин – 3,3%, азитомицин – 10%, спирамицин – 1,4%, джозамицин – 1,7%, мидекамицин –

4,1% [21]. Однако эти данные отнюдь не являются поводом для применения макролидов в качестве препаратов выбора для лечения БГСА-инфекций глотки.

Как указывалось выше, препаратами первого ряда в терапии БГСА-тонзиллитов/фарингитов являются бета-лактамы антибиотиков (в первую очередь пенициллины). В условиях нарастающей резистентности БГСА к макролидам последние необходимо рассматривать лишь как альтернативные средства для лечения А-стрептококкового тонзиллита и назначать их только больным с аллергией на бета-лактамы. Несоблюдение данного требования, т. е. широкое применение макролидов в качестве стартовой эмпирической терапии БГСА-инфекции глотки, может повлечь за собой весьма серьезные последствия вплоть до развития ОРЛ [22]. Поэтому, перефразируя известного политика, не следует создавать самим себе трудности, чтобы потом их героически преодолевать.

Таким образом, феномены интернализации и биопленок не являются достаточным основанием для позиционирования макролидов в качестве препаратов первого ряда в терапии хронических БГСА-инфекций глотки.

## БГСА-НОСИТЕЛЬСТВО

В условиях умеренного климата в зимне-весенний период около 20% детей школьного возраста могут быть бессимптомными носителями глоточной БГСА-инфекции. При этом на фоне БГСА-колонизации (которая может длиться ≥6 мес.), возможно развитие интеркуррентного вирусного фарингита. При обследовании таких больных выявляются доказательства присутствия БГСА в зеве (культуральный метод или экспресс-тест), что в совокупности с клиническими данными может привести к ошибочной диагностике А-стрептококкового тонзиллита/фарингита. Необходимо подчеркнуть, что при длительном наблюдении за БГСА-носителями признаки активного иммунного ответа макроорганизма в виде повышения титров АСЛ-О или анти-ДНК-азы В не выявляются. Полагают, что риск развития гнойных, инвазивных и негнойных осложнений (в частности, ОРЛ) у БГСА-носителей очень низкий или отсутствует.

**Препаратами первого ряда в терапии БГСА-тонзиллитов/фарингитов являются β-лактамы антибиотиков (в первую очередь пенициллины)**

В большинстве случаев БГСА-носительства антибактериальная терапия не показана. Однако существуют особые ситуации, при которых назначение антибиотиков оправдано: 1) в период вспышки ОРЛ, постстрептококкового гломерулонефрита или инвазивных БГСА – инфекций в данном регионе; 2) во время вспышки БГСА – тонзиллита/фарингита в закрытых и полужакрытых коллективах (воинские части, интернаты и т. п.); 3) при наличии ОРЛ в анамнезе у пациента или ближай-

ших родственников; 4) в семье, члены которой излишне обеспокоены в отношении БГСА-инфекции; 5) при определении показаний к тонзилэктомии по причине БГСА-носительства. В указанных случаях целесообразны 10-дневные курсы лечения амоксициллин/клавуланатом или клиндамицином.

## РОЛЬ БАКТЕРИОФАГОВ В ТЕРАПИИ БГСА-ИНФЕКЦИЙ ГЛОТКИ

Терапия фагами в целом представляется, несомненно, перспективной в первую очередь из-за нарастания устойчивости возбудителей ряда инфекций к антибиотикам. Однако широкое применение этих препаратов, и в частности стрептококкового фага в настоящее время ограничено в силу следующих обстоятельств.

Важным условием эффективной фаготерапии является предварительное определение фагочувствительности возбудителя (выделение от больных штаммов стрептококков, чувствительных к стрептококковому бактериофагу). Отсюда следует необходимость наличия сертифицированной микробиологической лаборатории, способной быстро (!) выполнить настоящее исследование.

Стрептококковый бактериофаг выпускается в жидкой лекарственной форме. В связи с этим при пероральном приеме происходит частичная инаktivация препарата кислой средой желудка. При местном применении в виде ватных тампонов, смоченных раствором фага и накладываемых на область миндалин, помимо неудобств для больного, возможно тампонирование дыхательных путей (особенно у детей) с развитием асфиксии. Применение препарата в виде ингаляций или орошений как единственного метода лечения ангины представляется малоэффективным, поскольку лекарство быстро смывается слюной при глотании.

Не разработаны схемы, дозы и длительность лечения стрептококковыми фагами. Какие-либо методические рекомендации по этому поводу отсутствуют, вероятно, в силу того, что сравнительные контролируемые исследования не проводились. В инструкции по применению препарата вся информация по этому поводу ограничивается сроком лечения – 7–20 дней.

Таким образом, применение стрептококкового фага при БГСА-инфекциях глотки не возбраняется, но обязательно **вместе** с системной антибиотикотерапией (но не вместо последней!!).

## ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОРЛ

Всем пациентам, перенесшим документально подтвержденную ОРЛ или страдающим ХРБС в виде постоперационного краевого фиброза створок сердечных клапанов либо сформированного порока сердца, назначается вторичная профилактика рецидивов заболевания. Она начинается еще в стационаре и заключается в круглогодичном введении бензатин-пенициллина в следующих дозах: дети – 600 тыс. ЕД (масса тела  $\leq 27$  кг) или 1,2 млн ЕД (масса тела  $> 27$  кг), взрослые – 2,4 млн ЕД

внутримышечно каждые 3 нед. Рекомендуемый экспертами АНА и ААР в качестве альтернативы ежедневный пероральный прием пенициллина V или сульфадиазина представляется малоприменимым. Показана более высокая частота повторных атак ОРЛ у пациентов, принимавших в качестве профилактики пенициллин V (даже при тщательном соблюдении предписанной схемы), по сравнению с таковыми, получавшими бензатин-пенициллин [23].

Длительность вторичной профилактики ОРЛ устанавливается индивидуально. Учитываются следующие факторы:

- возраст больного
- наличие ХРБС
- время, прошедшее с момента первой атаки болезни
- количество предыдущих атак
- фактор скученности в семье
- семейный анамнез, отягощенный по ОРЛ/ХРБС
- социально-экономический и образовательный статус больного
- риск стрептококковой инфекции в регионе
- профессия и место работы больного (школьные учителя, врачи, лица, работающие в условиях скученности)

Как правило, длительность вторичной профилактики такова:

- для лиц, перенесших ОРЛ без кардита (артрит, хорея), – не менее 5 лет после последней атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для лиц, перенесших кардит без формирования порока сердца – не менее 10 лет после последней атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для больных с пороком сердца (в т. ч. после оперативного лечения) – не менее 10 лет после последней атаки или до 40-летнего возраста (по принципу «что дольше»), в ряде случаев – пожизненно.

**Применение стрептококкового фага при БГСА-инфекциях глотки не возбраняется, но обязательно ВМЕСТЕ с системной антибиотикотерапией (но не вместо последней!!)**

Широко практиковавшееся ранее ежедневное применение эритромицина у больных с ОРЛ в анамнезе и непереносимостью бета-лактамов антибиотиков в настоящее время нецелесообразно из-за повсеместного нарастания резистентности А-стрептококка к макролидам. В качестве альтернативы у данной категории пациентов может рассматриваться своевременное курсовое лечение макролидами каждого случая верифицированного А-стрептококкового тонзиллита/фарингита.

## НАПРАВЛЕНИЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Будущие исследования, по мнению экспертов IDSA, должны быть направлены на: а) совершенствование методов диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита с дифференцировкой остро протекающей инфекции и хрониче-

ческого носительства, б) разработку более простых и коротких (но не в ущерб эффективности!!) схем лечения упомянутых инфекций, в) разработку доступной, эффективной и безопасной БГСА-вакцины, эффективной в отношении большинства А-стрептококковых штаммов.

**В настоящее время имеются данные I фазы клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых «ревматогенных» штаммов БГСА, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма**

Следует отметить, что в настоящее время имеются данные I фазы клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых «ревматогенных» штаммов БГСА, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма

ваемых «ревматогенных» штаммов БГСА, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Результаты исследований показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротический фасциит [24]. Основная задача будет состоять в оценке безопасности и эффективности повышенных доз вакцины. В дальнейшем применение такой вакцины в рамках первичной профилактики ОРЛ было бы целесообразно в первую очередь у лиц с генетическими маркерами, указывающими на предрасположенность к заболеванию. «Это – амбициозная цель, но она не находится за пределами нашей досягаемости» [25].



## ЛИТЕРАТУРА

- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 2009, 119(11): 1541-51.
- Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, Remenyi B, Taubert KA, Bolger AF, Beerman L, Mayosi BM, Beaton A, Pandian NG, Kaplan EL; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, 131(20): 1806-18.
- 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.
- Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Богданович Т.М., Судилковская Н.Н., Кречикова О.И., Богомилский М.Р., Овчинников Ю.М. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита. *Клин. микробиол. антимикроб. тер.* 1999; 1: 78-82.
- Wannamaker LW. Perplexity and precision in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child*, 1972, 124: 352-358.
- Pfoh E, Wessels MR, Goldmann D, Lee GM. Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis. *Pediatrics*, 2008, 121(2): 229-34.
- Беляков В.Д. Сюрпризы стрептококковой инфекции. *Вестн. РАМН*, 1996, 11: 24-28.
- Pastore S, De Cunto A, Benettoni A, Berton E, Taddio A, Lepore L. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology*, 2011, 50(2): 396-400.
- Vinker S, Zohar E, Hoffman R, Elhayany A. Incidence and clinical manifestations of rheumatic fever: a 6 year community-based survey. *Isr Med Assoc J*, 2010, 12(2): 78-81.
- Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol*, 2011, 22(3): 67-84.
- McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ*, 2000, 163(7): 811-815.
- Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children. *Ital J Pediatr*, 2011 Jan 31, 37: 10.
- Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, de Martino M. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther*, 2011, 33(1): 48-58.
- Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G, Reif S. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics*, 2013, 131(5): e1424-7.
- Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(12): 1748-55.
- Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner R, Pusic MV, Al Othman MA. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (1): CD004872.
- 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): 1398-406.
- Fiedler T, Köller T, Kreikemeyer B. Streptococcus pyogenes biofilms – formation, biology, and clinical relevance. *Front Cell Infect Microbiol*. Published online: 11 February 2015.
- Shen Y, Köller T, Kreikemeyer B, Nelson DC. Rapid degradation of Streptococcus pyogenes biofilms by PlyC, a bacteriophage-encoded endolysin. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(8): 1818-24.
- Азитромицин и биоопленки. Данные на сайте: [www.antibiotic.ru/forum.php?t=930](http://www.antibiotic.ru/forum.php?t=930).
- Азовскова О.В., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Кречикова О.И., Козлов П.С., исследовательская группа «ПЕГАС». Динамика антибиотико-резистентности респираторных штаммов Streptococcus pyogenes в России за период 1999–2009 гг. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2012, 14(4): 309-321.
- Logan LK, McAuley JB, Shulman ST. Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever. *Pediatrics*, 2012, 129(3): e798-802.
- Feinstein AR, Wood HF, Epstein JA, Taranta A, Simpson R, Tursky EA. Controlled study of three methods of prophylaxis against streptococcal infection in a population of rheumatic children. II. Results of the first three years of the study, including methods for evaluating the maintenance of oral prophylaxis. *N Engl J Med*, 1959, 260(14): 697-702.
- McNeil SA, Halperin SA, Langley JM et al. Safety and immunogenicity of 26-valent group A streptococcus vaccine in healthy adult volunteers. *Clin Infect Dis*, 2005, 41: 1114-1122.
- Bisno AL. Acute rheumatic fever: a present-day perspective. *Medicine*, 1993, 72(4): 278-283.