

СТРЕПТОКОККОВЫЕ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТЫ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница г. Минска»²*

В представленной статье рассматриваются вопросы, наиболее часто возникающие у практических врачей, которые лечат больных с острыми тонзиллофарингитами. Это касается дифференциальной диагностики тонзиллитов / фарингитов вирусной и бактериальной (в первую очередь, стрептококковой) этиологии. Приводятся ориентировочные клинические и лабораторные критерии, позволяющие заподозрить бактериальную этиологию заболевания. Подробно рассмотрены вопросы современной трактовки результатов серологического, лабораторного обследования пациентов со стрептококковым фарингитом. Даются рекомендации по рациональной терапии таких детей на основании последних зарубежных и отечественных данных (прежде всего, по антибактериальному лечению, включая применение бициллина).

Ключевые слова: *стрептококковый фарингит, дети, лечение.*

T. N. Samal, A. P. Kudin

QUESTIONS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF THE STREPTOCOCCAL TONSILLITIS AND PHARYNGITIS AT CHILDREN

In presented article the questions most often arising at practical doctors who treat patients with a sharp pharyngitis are considered. It concerns differential diagnostics of a tonsillitis / pharyngitis virus and bacterial (first of all, streptococcal) to an etiology. The rough clinical and laboratory

□ В помощь практикующему врачу

criteria are resulted, allowing to suspect a bacterial etiology of disease. Questions of treatment of results serum inspections of patients with a streptococcal pharyngitis are in detail considered. Recommendations about rational therapy of such children (first of all, on antibacterial treatment, including application bicillin) are made.

Key words: *a streptococcal pharyngitis, children, treatment.*

Острые тонзиллофарингиты (ОТФ) являются одной из наиболее распространенных респираторных инфекций в педиатрической и терапевтической практике. Наибольший интерес вызывают стрептококковые ОТФ у детей, поскольку в этой возрастной группе отмечается наибольшая частота этой инфекции и ее осложнений. У взрослых β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) обнаруживается в 5–15% случаев ОТФ, в 5–10% случаев у детей до 5 лет и 20–37% – у пациентов 5–15 лет. У детей первого года жизни пленчатые тонзиллиты встречаются редко в связи с тем, что формирование лакunarных ходов заканчиваются только к году [1].

БГСА способен вызывать у человека различные варианты инфекции: поверхностные (фарингит, тонзиллофарингит, стрептодермия, рожа), инвазивные (некротизирующий фасциит или миозит, эндокардит, сепсис), токсин-опосредованные (скарлатина, синдром стрептококкового токсического шока – StrepTSS). БГСА также провоцирует развитие иммуно-опосредованных заболеваний у предрасположенных лиц (острый гломерулонефрит (ОГН), острая ревматическая лихорадка (ОРЛ), постстрептококковый артрит, синдром PANDAS) [10].

Наиболее частой клинической формой БГСА-инфекции является ОТФ – острое воспаление лимфоидных образований глоточного кольца (чаще всего небных миндалин) и слизистой оболочки глотки. Большинство случаев ОТФ у детей и взрослых вызваны вирусами (аденовирусы, риновирусы, коронавирусы, вирусы гриппа, парагриппа, Эпштейн-Барр, Коксаки и т. д.) [7, 9, 12, 15, 16]. Около 5% случаев ОТФ вызываются стрептококками других серогрупп (С, G, В). β -гемолитический стрептококк группы С часто вызывает эпидемические вспышки фарингита у студентов и взрослых, связанные с употреблением контаминированных продуктов (молоко, мороженное и т. д.). Стрептококки группы G могут вызывать эпидемические вспышки ОТФ у детей, однако большинство лабораторий их не выделяют, поскольку для этого требуются анаэробные условия инкубации, которые не используются при исследовании образцов из глотки [6]. Стрептококки группы В, также выделяемые при посевах, относятся к комменсалам, могут вызывать очаговую инфекцию, но больше известны как этиологический фактор инвазивной инфекции у новорожденных (сепсис, менингит), инфекций мочевыводящих путей у беременных, бактериальных эндокардитов у пациентов с катетерами, шунтами, искусственными клапанами и т. д. Возможно участие и других бактериальных патогенов: гемофильная палочка (до 5%), *Arcanobacterium haemolyticum*. Иногда выделяются анаэробы, атипичные патогены (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*),

спирохеты (ангина Симановского-Плаута-Венсана). На сегодняшний день недостаточно изучены естественное течение, особенности персистирующего или рецидивирующего течения ОТФ, обусловленного этими возбудителями, отсутствуют доказательства участия этих патогенов в формировании осложнений ОТФ и не определены показания к антибактериальной терапии (АБТ) при таких инфекциях [1, 10, 12, 16, 20].

Международной классификации болезней X пересмотра выделяют «Стрептококковый тонзиллит» (J03.0) и «Стрептококковый фарингит» (J02.0). В зарубежной литературе обычно используется термин «тонзиллофарингит», справедливо полагая, что изолированное воспаление этих структур ротоглотки как единого целого невозможно и говорит лишь о преимущественном поражении той или другой структуры [11].

Несмотря на широкую распространенность стрептококковых ОТФ, при их диагностике и лечении возникает ряд принципиальных вопросов. Мы проанализировали проблемы, которые возникли у врачей УЗ ГДИКБ г. Минска в процессе лечения детей с ОТФ с учетом современных рекомендаций. В 2012 г. Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infection Disease – ESCMID) были изданы «Рекомендации по ведению пациентов с острыми тонзиллофарингитами». Тогда же Американским обществом инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) были обновлены «Клинические практические рекомендации по диагностике и ведению фарингита, вызванного стрептококками группы А» [6]. Кроме того, нами были учтены «Клинические протоколы по диагностике и лечению детей с инфекционными заболеваниями у детей» МЗ РБ 2014 г.

Вопросы по курации пациентов с ОТФ возникают уже на этапе диагностики. К сожалению, клинически и фарингоскопически отличить острый вирусный тонзиллит от БГСА непросто. Для стрептококкового ОТФ характерно отсутствие кашля, ринита, конъюнктивита, отмечается выраженное увеличение и болезненность лимфоузлов в области угла нижней челюсти, насыщенная гиперемия мягкого неба и язычка, часто с петехиями, падение температуры через 12–24 часа после начала антибиотикотерапии (АБТ). Что касается гнойных налетов на миндалинах, то они с одинаковой частотой присутствуют и при вирусных, особенно, аденовирусной и ВЭБ-инфекции, и при стрептококковой инфекции. Однако, при стрептококковых тонзиллитах налеты появляются в первые сутки болезни, а при вирусных – обычно на 3–4 [15, 16].

Для более эффективной клинической дифференциальной диагностики вирусного и стрептококкового тонзиллофарингита у постели больных предложено

но использование шкал R. M. Centor и W. McIsaac [1, 18]. Шкала R. M. Centor предназначена как для детей, так и для взрослых. По этой шкале оценивают: температуру тела выше 38 °С, отсутствие кашля, увеличение и болезненность шейных лимфатических узлов, отечность миндалин, а также возраст больного (табл. 1). Чем выше сумма баллов, тем вероятнее риск БГСА-тонзиллита. Но, даже при максимальной оценке по этой шкале, вероятность выделения БГСА составляет всего 51–53%. Несмотря на это, детям с оценкой ≥ 3 баллов рекомендовано незамедлительно назначать АБТ из-за риска развития осложнений (табл. 2).

Таблица 1. Шкала R. M. Centor для диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка ≥ 38 °С	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфатических узлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст	
3–15 лет	1
15–45 лет	0
старше 45 лет	-1

Таблица 2. Суммарная оценка клинических симптомов острого тонзиллофарингита, риск обнаружения БГСА-инфекции и тактика ведения больного

Балл	Риск БГСА-инфекции	Тактика лечения
≤ 0	1–2,5%	Не обследовать
1	5–10%	АБ не показаны
2	11–17%	Бактериологическое исследование, АБ-терапия, если БГСА (+)
3	28–35%	
≥ 4	51–53%	Эмпирическая АБ-терапия + культуральное исследование

Шкала W. McIsaac сходна со шкалой R. M. Centor, но рекомендована для пациентов с болью в горле (ее наличие – 1 балл).

БГСА инфекция требует обязательного лабораторного подтверждения, поскольку ОТФ только этой этиологии является показанием к системной АБТ. Бактериологическое исследование считается «золотым стандартом» диагностики, его чувствительность превышает 90%, а специфичность – 95–99%. Основным недостатком бактериологического исследования является его длительность, составляющая не менее 24–48 ч. в случае выявления БГСА [3]. Возможно получение ложноотрицательных результатов посевов. Во-первых, выделение стрептококков затруднено в тех случаях, когда наряду с ними в материале встречаются гемолитические стафилококки (*Staphylococcus aureus*), которые отличаются бурным ростом и буквально «забивают» колонии стрептококков. Во-вторых, культуральными методами не выделяются стрепто-

кокки, персистирующие внутриклеточно, что характерно для хронических тонзиллитов и после неадекватной антибактериальной терапии. Для их выделения необходимы специальные микробиологические методы. Третья причина может быть в том, что во многих лабораториях для посева микроорганизмов используются питательные среды с добавлением донорской крови (вместо эритроцитов барана), а донорская кровь может содержать антитела к БГСА, которые препятствуют росту этих микроорганизмов [7]. Кроме того, использование на амбулаторном этапе антибиотиков (даже их однократный прием), резко уменьшает вероятность выделения возбудителя бактериологическим методом.

На фоне ОРВИ бактериальная колонизация носоглотки возрастает, однако это не требует антибактериальной терапии, поскольку, как доказано многочисленными исследованиями, при этом количество бактериальных осложнений ОРВИ не только не уменьшается, но, напротив, увеличивается, причем за счет резистентных штаммов. Сапрофитные микроорганизмы защищают глотку от колонизации БГСА и другими патогенами, а антибиотики нарушают этот протективный механизм и повышает частоту рецидивов БГСА-тонзиллитов [8, 9, 15].

В настоящее время широкое распространение получают методы экспресс-диагностики стрептококкового антигена в мазках с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки (*Streptatest*, *STREP-A-CHECK-1*, *Binaх-Strep A*), которые позволяют получать результат уже через 15–20 мин. Однако, несмотря на высокую специфичность (95–100%), они характеризуются более низкой чувствительностью (60–80%), чем культуральное исследование [8, 11]. Однако ни культуральное исследование ни экспресс-тесты не позволяют дифференцировать больных с ОТФ стрептококковой этиологии от бессимптомных носителей БГСА с интеркуррентной вирусной инфекцией.

В соответствии с рекомендациями ESCMID культуральное исследование мазка на БГСА не рекомендуется как рутинное исследование у всех пациентов с острой болью в горле. При высокой вероятностью БГСА инфекции на основании оценки по клиническим шкалам следует по возможности провести экспресс-диагностику, в случае отрицательного результата экспресс-теста бактериологическое исследование не проводится [6, 8].

IDSA рекомендует более широкое использование экспресс-теста и/или культурального исследования мазка с задней стенки глотки, поскольку клинические симптомы не являются надежными критериями в дифференциальной диагностике ОТФ вызванного вирусами и БГСА, кроме случаев, когда выражены симптомы вирусной инфекции: насморк, кашель, осиплость голоса и/или язвенные поражения слизистой оболочки полости рта. У детей и подростков отрицательные результаты экспресс-теста должны быть подтверждены культуральным исследованием. У взрослых культуральное исследование при отрицательном экспресс-тесте не обязательно в связи

□ В помощь практикующему врачу

с низкой распространенностью БГСА-инфекции и крайне низким риском развития ревматической лихорадки в последующем. При положительном экспресс-тесте культуральное исследование так же не целесообразно.

У детей младше 3 лет классические стрептококковые ОТФ практически не встречаются, а ревматическая лихорадка – казуистика, поэтому обследование на БГСА в этой возрастной группе показано только, если она диагностирована у брата или сестры [6, 8].

Следует отметить, что согласно СанПиН № 52 от 31 мая 2012, в РБ у всех пациентов с ОТФ и наличием налетов на миндалинах проводится бактериологическое исследование на дифтерию.

Лабораторные данные также не всегда позволяют отличить бактериальную инфекцию от вирусной. Маркерами бактериальной инфекции можно считать лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез более $10 \times 10^9/\text{л}$ и/или палочкоядерных форм более $1,5 \times 10^9/\text{л}$, СРБ более 30–70 мг/л и прокальцитонинный тест более 2 нг/мл. Более низкие цифры или значительное повышение только одного из этих показателей нередко встречаются при вирусных инфекциях. Так по данным В. К. Таточенко [15] у детей с ОРВИ лейкоцитоз $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$ выявляется у 1/3, СРБ 15–30 мг/л у 1/4, прокальцитонинный тест 0,5–2 нг/мл у 1/5 больных. У 1/3 детей с тонзиллитами, вызванными аденовирусами и вирусом Эпштейна-Барр, лейкоцитоз превышает $15 \times 10^9/\text{л}$, СРБ – 60 мг/л, а прокальцитонинный тест – 2 нг/мл. С другой стороны, низкие цифры маркеров не всегда позволяют исключить бактериальную инфекцию: так даже при гнойном отите и типичной пневмонии у 40% больных лейкоцитоз не превышает $15 \times 10^9/\text{л}$. Таким образом, лабораторные маркеры воспаления мало помогают в диагностике стрептококковой инфекции, их диагностическая ценность ниже, чем у катаральных симптомов, и рутинное исследование общего и биохимического анализа крови при ОТФ не рекомендуется.

Широкое распространение получила серологическая диагностика БГСА инфекции. Чаще всего в общеклинических лабораториях она ограничивается определением титра антител к стрептолизину О (АСЛ-О). Истинные БГСА-инфекции всегда вызывают специфический иммунный ответ – нарастание титра АСЛ-О. Определение АСЛ-О в венозной крови является высоко чувствительной и специфичной (около 80%) реакцией нейтрализации БГСА-энзимов и не дает перекрестных реакций с другими видами стрептококков. Определение АСЛ-О в капиллярной крови значительно менее достоверно.

Синтез антител вообще и АСЛ-О, в частности, зависит от индивидуальных особенностей иммунного ответа: у одних индивидуумов – выраженный и длительный, у других – замедленный и т. д. Синтез антител начинается через 1–2 недели от начала стрептококковой инфекции, но даже через 8 недель после перенесенного БГСА тонзиллофарингита титр АСЛ-О может не достигать максимума. АСЛ-О может сохраняться на очень высоком уровне до года [6, 8]. Величина АСЛ-О в острый период не дает никакого пред-

ставления о возможности развития иммунных осложнений и не зависит от тяжести болезни. С другой стороны, если у больного уже в первые 3 суток от начала тонзиллофарингита АСЛ-О повышен, это исключает острую стрептококковую инфекцию, а говорит о том, что пациент перенес ее в сроки от 2 недель до 6–12 месяцев до обследования или страдает хроническим тонзиллитом. Иммунные осложнения (гломерулонефрит, ОРЛ) развиваются через 3, максимум 8 недель после БГСА-инфекции, и если они не возникли в эти сроки, то вряд ли можно предполагать их развитие в дальнейшем (даже несмотря на повышенный уровень АСЛ-О). Нужно четко понимать, что АСЛ-О представляют собой антитела распознавания антигена, а не его элиминации, и не лечить пациента всевозможными антибиотиками, добиваясь нормализации этого показателя. Иммунный процесс имеет определенную стадийность, которая развивается, несмотря на гибель патогена. *Лечить нужно инфекцию, а не повышенный уровень АСЛ-О!* Определение титра АСЛ-О рекомендовано лишь в кардиоревматологии, нефрологии для доказательства стрептококковой этиологии поражения сердца и почек. Для диагностики стрептококковой этиологии ОТФ определение уровня антител не используется, диагноз верифицируется культуральными методами. Этот тест может использоваться для дифференцировки активной инфекции от состояния носительства [5, 6, 9].

Различают ранние и поздние (иммунные) осложнения БГСА инфекции. Ранние осложнения представлены шейным лимфаденитом, паратонзиллитом, паратарингитом, заглоточным и перитонзиллярным абсцессами. Этиология этих осложнений связана с сочетанной флорой (БГСА и, главным образом, анаэробы), проникающей в паратонзиллярную клетчатку и лимфоузлы из глубины лакун при тяжелом тонзиллите или вследствие травмы, например при обработке, тушировании миндалин. При этом у больного, несмотря на проводимое лечение, сохраняется лихорадка, боли при глотании, поворотах головы, открывании рта. При осмотре выявляется асимметрия зева, взбухание стенки глотки [16].

Иммунные осложнения БГСА инфекции, к которым относятся постстрептококковый острый гломерулонефрит (ОГН) и острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) хорошо известны клиницистам. ОРЛ развивается у 0,3% больных с нелеченным БГСА-тонзиллитом, из них у 40% формируется хроническая ревматическая болезнь сердца. Адекватная АБТ на 80% снижает риск развития ОРЛ, на 85% – паратонзиллярного абсцесса [26].

Так называемые ревматогенные штаммы БГСА обладают рядом определенных свойств. Особое значение имеет М-протеин, типоспецифический антиген, располагающийся в наружном слое клеточной стенки. Антитела к М-протеину перекрестно реагируют с различными тканями организма-хозяина: миозином, синовией, мозгом, сарколеммой мембраной по принципу молекулярной мимикрии как основного патогенетического механизма развития

иммунных осложнений БГСА-инфекции. Кроме того, белок М обладает свойствами суперантигена, вызывая поликлональную активацию лимфоцитов и образование низкоаффинных антител, что может привести к нарушению толерантности к собственным тканевым антигенам и развитию аутоагрессии, особенно у генетически предрасположенных больных. Эти свойства отмечены у серотипов М-3, М-5 и М-18 [5, 17].

Иммунопатологические осложнения БГСА инфекции развиваются в стадии реконвалесценции. ОГН манифестирует на 7–10 день болезни, причем адекватная терапия ангины не снижает риск его развития [9]. Клиника ОРЛ появляется через 2–3 недели после купирования симптомов ОТФ, причем лихорадка, несмотря на название болезни, бывает не более чем у 30% больных. Однако и в острый период ОТФ выявляются нарушения со стороны внутренних органов. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы характеризуются тахикардией, приглушенностью или ослаблением сердечных тонов. При нормализации температуры тела тахикардия сменяется брадикардией, глухость сердечных тонов становится еще более выраженной. У 1/3 больных в острой стадии болезни выявляется микрогематурия, исчезающая при купировании синдрома интоксикации. Эти патологические изменения связаны с прямым действием токсинов стрептококка (кардиогепатический токсин, стрептокиназа, гиалуронидаза и др.) на органы, не имеют отношения к иммунопатологическим реакциям и не требуют проведения какой-либо противовоспалительной или иммуносупрессивной терапии [9].

В последние годы появляется все больше сообщений о постстрептококковых аутоиммунных заболеваниях центральной нервной системы. Спектр этих заболеваний достаточно широк и включает в себя тики и обсессивно-компульсивные состояния. Малая хорья, которая развивается у 15% детей после БГСА инфекции, рассматривается как один из больших критериев ОРЛ, но может протекать и как изолированная патология. Характерны дистонии, паркинсонизм, а также психические нарушения и расстройств сна. Особенно часто эти осложнения БГСА-инфекции встречаются в детском возрасте, в связи с чем выделены в особую группу «PANDAS» («Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections» – **детские аутоиммунные нейropsychические расстройства**, связанные со стрептококковой инфекцией). Патогенетический механизм нейродисфункции опосредован антителами к нейропротеинам по принципу антигенной мимикрии. Аутоиммунный характер этих заболеваний еще только изучается, тем не менее, в его пользу говорит значительное улучшение психоневрологических симптомов после тонзилэктомии [7].

С 90-х годов прошлого века в США и Западной Европе регистрируются случаи чрезвычайно тяжелой инвазивной БГСА-инфекции, протекающей с гипотензией, коагулопатией и полиорганной недостаточностью, которая обозначается как «синдром стрептококкового токсического шока» – **StrepTSS, по аналогии со стафилококковым токсическим шоком**, но

со значительно более высоким уровнем летальности [24]. Основными «входными воротами» для этой угрожающей жизни формы БГСА-инфекции служат кожа и мягкие ткани, однако в 10–15% случаев заболевание ассоциируется с первичным очагом в лимфоидных структурах носоглотки [17].

Основным методом лечения БГСА инфекции является системная АБТ, местное лечение носит вспомогательный характер. Показанием для антибактериальной терапии ОТФ является только доказанная или предполагаемая БГСА инфекция. Несмотря на это, антибактериальные препараты в России назначаются 95% пациентов, обратившимся с жалобами на боли в горле, при этом в 71% случаев выбор препарата не соответствовал современным рекомендациям. В США антибиотики при ОТФ назначались 70% взрослых и детей, и при этом в 40% случаев препарат выбирался неправильно [14, 20]

Целью АБТ является не только ликвидация клинических проявлений болезни, но и эрадикация БГСА из ротоглотки, что предотвращает распространение возбудителя среди окружающих и предупреждает развитие осложнений. Однако даже в случае отсутствия АБТ, стрептококковый ОТФ является саморазрешающимся заболеванием в течение нескольких дней. Сохранение симптомов более длительное время означает развитие гнойных осложнений или хронического носительства БГСА.

Стрептококки вообще и БГСА в частности являются важным исключением из всех клинически значимых микроорганизмов поскольку не способны к выработке β-лактамаз. β-лактамные АБ остаются единственным классом препаратов, к которому у стрептококков не развилась устойчивость. В отличие от других стрептококков, БГСА не обладает способностью к модификации мишени действия для β-лактамов, поэтому не требуется повышения стандартных доз пенициллинов [12].

Тем не менее, частота клинической и микробиологической неэффективности пенициллинотерапии БГСА-инфекции составляет 24–30% [7]. В качестве возможных причин этого явления М. Е. Pichichero называет следующие факторы [7, 22]:

1. Низкая приверженность лечению. Поскольку на 3–4 сутки антибактериальной терапии симптомы болезни исчезают, большинство пациентов прекращают лечение. По некоторым данным, при назначении стандартной 10-дневной схемы пенициллинотерапии, на 9 сутки продолжали прием препарата только 8% больных. Несоблюдение сроков лечения пенициллином БГСА-инфекции может быть также одной из причин развития ОРЛ (в 10–15%).

2. Гидролиз пенициллина и амоксициллина β-лактамазами, которые продуцируются флорой, присутствующей в ротовой полости. У здоровых лиц миндалины в норме колонизированы ротоглоточной микрофлорой, представляющей приблизительно 200 видов микробов-комменсалов. Широкое применение АБТ (особенно при наличии хронического тонзиллита) приводит к тому, что состав флоры ротоглотки претерпевает изменения, при которых увеличивается

□ В помощь практикующему врачу

количество штаммов бактерий, продуцирующих β-лактамазы. В роли ко-патогенов могут выступать *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и анаэробы (в первую очередь, бактероиды). К концу XX века частота выявления таких бактерий у детей с хроническим рецидивирующим тонзиллитом повысилась до 94%.

3. Коагрегация, т. е. образование микробных сообществ (биопленок) благодаря адгезинам, синтезируемым ко-патогенами из предыдущего пункта. Уязвимость микроорганизмов в биопленке со стороны антибиотиков и иммунной системы резко снижается. Появление биопленок может рассматриваться как одно из показаний к тонзилэктомии и ведущая причина хронического воспаления небных миндалин (хронического тонзиллита), особенно при наличии их гипертрофии.

4. Реинфицирование БГСА. Риск реинфекции особенно велик в закрытых и полужакрытых коллективах (детские сады, школы, детские дома и т. д.). Реинфекция может развиваться при контакте с инфицированным лицом, особенно с носителем БГСА, у которого клинические симптомы инфекции отсутствуют. Распространенность БГСА-носительства среди школьников в регионах с умеренным климатом достигает 20%, в жарких странах превышает 40%. Кроме того, проблема реинфекции может быть связана с контаминированными предметами. Так среди 104 детей, получивших адекватную антибактериальную терапию БГСА-тонзиллита, повторная инфекция в 19% случаев была связана контаминированными съемными ортодонтическими приспособлениями и в 11% с зубными щетками.

5. Плохое проникновение АБ в ткань миндалин, что может быть связано либо с плохим проникновением в ткани конкретного антибиотика, либо со склеротическими изменениями миндалин на фоне повторных ангин. В настоящее время показано, что макролиды и цефалоспорины создают сравнительно большие тканевые концентрации, чем пенициллин.

6. *In vitro* обнаружена способность некоторых штаммов БГСА к внутриклеточному паразитированию в макрофагальных и эпителиальных клетках дыхательных путей, связанная с экспрессией *prtF1* гена, кодирующего синтез фибронектин-сшивающего белка. Антибиотики не обладающие способностью к внутриклеточному накоплению (все β-лактамы) не влияют на эти формы патогенов. Однако наличие таких штаммов *in vivo* в настоящее время не доказано.

7. «Ложное» рецидивирование: ОРВИ у носителей БГСА сопровождается положительными результатами бактериологического исследования, такие пациенты многократно получают антибактериальную терапию. Для избежания этой ситуации рекомендуется использовать клинические шкалы вероятности БГСА-инфекции перед назначением посевов, а также учитывать сроки наступления эффекта от антибактериальной терапии: при БГСА-инфекции купирование лихорадки и болевого синдрома происходит через 12–48 часов, а то время как при ОРВИ средняя длительность лихорадки составляет 3–5 дней неза-

висимо от терапии. Однако при назначении АБТ на 2–3 день ОРВИ возможна имитация положительного эффекта АБТ в связи с совпадением ожидаемого срока действия препарата с саморазрешением ОРВИ.

8. Толерантность к пенициллину может развиваться при использовании сублетальных доз пенициллина, при этом у выживших колоний стрептококков происходит временная остановка или замедление синтеза микробной стенки – мишени действия β-лактамов. Данный феномен касается только пенициллина. В настоящее время выделены штаммы БГСА имеющие тонкую полисахаридную стенку и нечувствительные к пенициллину и амоксициллину. С ними связывают развитие ревматизма у пациентов, получавших лечение этими антибиотиками.

9. Интересна концепция зависимости эффективности терапии от сроков начала лечения: успех терапии пенициллинами имел место в 64% случаев, если лечение начиналось в первые 2 суток и в 82% при более позднем начале. Вероятно ранняя АБТ может снижать синтез антистрептококковых антител, т. е. угнетать естественный иммунный ответ вследствие быстрого разрушения антигена. На этом базируется концепция отсроченного назначения АБТ у пациентов в рецидивах БГСА инфекции, при этом риск ОРЛ не повышается [16].

Нередко проблемы рецидивирующих ОТФ и хронического тонзиллита связаны с синдромом Маршалла или PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis – периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, шейный лимфаденит). Заболевание начинается в 2–5 лет, реже с года, характеризуется периодическими подъемами температуры до фебрильных цифр, тонзиллитом (в том числе с выпотом), афтозными язвами на слизистой рта, увеличением шейных лимфатических узлов. Некоторые из описанных признаков синдрома Маршалла могут отсутствовать, а с другой стороны, иногда отмечаются гастроэнтерит, артралгии, кожные высыпания. Симптомкомплекс продолжается 4–5 дней, после чего самостоятельно разрешается. Подобные эпизоды возникают каждые 1–1,5 месяца. Данное заболевание относится к аутовоспалительным синдромам, связанным с гиперпродукцией факторов врожденного иммунитета: γ-интерферона, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов-1, -6, -8, -18 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Заболевание полностью обрывается после однократного введения преднизолона в дозе 1–2 мг/кг. Может быть эффективна аденотонзиллэктомия. АБТ терапия *не показана*. Заболевание характеризуется, как правило, хорошим прогнозом: клинические проявления исчезают через 4–6 лет от начала (обычно к 8–10 годам) [13].

Целью лечения БГСА-инфекции является не только облегчение симптомов болезни и профилактика осложнений, но и эрадикация инфекции и предотвращение распространения возбудителя. Для этого все антибактериальные препараты, за исключением однократного назначения бензатин бензилпенициллина и 5-дневного курса азитромицина, должны приме-

Таблица 3. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите

Антибиотики	Суточная доза		Связь с приемом пищи	Длительность лечения, сут
	Взрослые и дети старше 12 лет	Дети до 12 лет		
Препараты выбора β-Лактамы Пенициллины: амоксциллин ¹	1,5 г в 3 приема	40 мг/кг/сут в 2 приема (<25 кг) 0,750 г в 2 приема (>25 кг)	Независимо	10
феноксиметил-пенициллин ² бензатина бензил- пенициллин ³	1,5 г в 3 приема 2,4 млн ЕД в/м	30–40 мг/кг/сут в 3 приема 600 тыс. ЕД в/м (< 25 кг) и 1,2 млн ЕД (у детей > 25 кг)	За 1 час до еды	10 Однократно
Цефалоспорины: Цефадроксил При непереносимости β-лактамовых антибиотиков Макролиды: Эритромицин ⁴ азитромицин	1 г в 2 приема	30 мг/кг в 1 прием	Независимо	10
спирамицин klarитромицин рокситромицин мидекамицин	1,5 г в 3 приема 0,5 г 1-й день, затем 0,25 г в 1 прием ⁵ или 0,5 г в 1 прием	40 мг/кг в 3 приема 12 мг/кг в 1 прием ⁶	За 1 час до еды За 1 час до еды	10 5 3
линкозамыны: линкомицин клиндамицин	6 млн ЕД в 2 приема 0,5 г в 2 приема 0,3 г в 2 приема 1,2 г в 3 приема	3 млн ЕД в 2 приема 15 мг/кг в 2 приема 5–8 мг/кг в 2 приема 30–50 мг/кг в 2 приема	Независимо Независимо За 15 мин до еды До еды	10 10 10 10
линкозамыны: линкомицин клиндамицин	1,5 г в 3 приема 0,6 г в 4 приема	30 мг/кг в 3 приема 20 мг/кг в 3 приема	За 1–2 ч до еды	10 10

Примечания:

¹ – допускается применение амоксициллина в дозе 20 мг/кг 2 раза в день или 50 мг/кг 1 раз в день в течение 10 дней. Это увеличивает вероятность соблюдения пациентом врачебных назначений без ухудшения клинического и бактериологического результата терапии [22].

² – с учетом узкого спектра действия (в отличие от амоксициллина), феноксиметилпенициллин является оптимальным препаратом для лечения БГСА-тонзиллита, однако в настоящее время этот препарат в РФ не зарегистрирован.

³ – пролонгированные пенициллины в качестве средства для лечения ангины показаны в случаях низкой комплаентности пациентов, наличии ревматической лихорадки в анамнезе у больного или его ближайших родственников, неблагоприятных социально-бытовых условиях, вспышках БГСА-инфекции в детских дошкольных учреждениях, школах, интернатах, училищах и т. д.

⁴ – Для эритромицина характерно наиболее частое, по сравнению с другими макролидами, развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

⁵ – Схемы одобрены FDA.

⁶ – Согласно последним данным, 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 в 1 прием в течение 5 дней, курсовая доза 60 мг/кг), так и препаратам сравнения.

няться в течение 10 дней. В ряде исследований показана высокая эффективность коротких курсов β-лактамов и макролидов (3–5 дней), приема амоксициллина один раз в сутки [25], однако подобная тактика для клинической практики на сегодняшний день не рекомендуется. Препараты и рекомендуемые дозы представлены в таблице 3 [12]. Проведение бициллино-профилактики у больных острым БГСА-тонзиллитом, получивших полный курс АБТ, является необоснованным, т. к. в этом случае вероятность сохранения носительства стрептококка крайне мала. Бициллин после адекватно пролеченной ангины назначают только детям с ревматической болезнью в рамках вторичной профилактики.

Другие назначения не являются обязательными. До сих пор больным рекомендуется «сопроводитель-

ная» терапия нестероидными противовоспалительными (НПВС) и антигистаминными препаратами. Однако НПВС подавляют инфекционное воспаление, цель которого ограничить и уничтожить инфекцию, а на развитие иммунопатологических реакции не влияют. НПВС при ангине следует назначать при сильной боли в горле (как обезболивающие средства в течение первых 1–3 дней) и как жаропонижающие средства при высокой температуре (более 38,5–39 °С). Показания для назначения антигистаминных препаратов при БГСА инфекции отсутствуют, поскольку гистамин, как при инфекционном процессе, так и при иммунопатологических реакциях не играет существенной роли в развитии патологического процесса (просто является одним из многих медиаторов воспаления), а иммунные осложнения БГСА инфекции не относятся

Таблица 4. Антибактериальная терапия хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита (по рекомендациям IDCA, США)

Антибиотики	Суточная доза		Связь с приемом пищи	Длительность лечения, сут
	Взрослые и дети старше 12 лет	Дети до 12 лет		
Амоксициллин + клавулановая кислота	500/125 3 раза в сут (1,875 г в 3 приема)	40 мг/кг в 3 приема	Независимо	10
Цефуросим	0,5 г в 2 приема	20 мг/кг в 2 приема	Сразу после еды	10
Клиндамицин	0,6 г в 4 приема	20 мг/кг в 3 приема	Запивать большим количеством воды	10
Линкомицин	1,5 г в 3 приема	30 мг/кг в 3 приема	За 1–2 ч до еды	10

к IgE-опосредованным. Назначение этих препаратов для «профилактики медикаментозной аллергии» также не показано, во-первых, потому, что препарат вызывающий аллергию должен быть всегда отменен, во-вторых, любые лекарственные комбинации повышают риск аллергических и токсических реакций.

Местная терапия ОТФ очень популярная в нашей стране, за рубежом не проводится, поскольку эффективность ее не доказана. Более того, обработка воспаленных, с гнойным налетом миндалин с помощью ватных тампонов, особенно в домашних условиях приводит к их травматизации, более глубокому проникновению инфекции и повышает риск гнойных осложнений и хронического течения, не говоря уже о неприятных ощущениях, связанных с этой процедурой. Целесообразность использования всевозможных спреев также вызывает большие сомнения, поскольку их экспозиция не превышает нескольких секунд: они смываются слюной и не обнаруживаются уже после первого глотка.

Очень популярны при ангине различные пастилки и таблетки для рассасывания. Они действительно облегчают боль в горле за счет анестезирующего компонента, представленного чаще всего ментолом, однако входящие в их состав антисептики, в отличие от антибиотиков, имеющих определенный спектр действия, уничтожают любую микрофлору ротоглотки и способствуют развитию дисбиоза. Аналогичным обезболивающим эффектом обладает теплое питье (чай и молоко с медом и малиной и др.), поэтому ВОЗ рекомендует заменять местную медикаментозную терапию этими «домашними» средствами. Всевозможные полоскания глотки также не рекомендуются в большинстве стран мира. Какие-либо официальные растворы для этих целей не производятся. При запрокидывании головы во время полоскания происходит раскрытие лакун, что облегчает проникновение инфекции в их глубину. Очищение лакун происходит просто при глотании, что лишнее раз свидетельствует о пользе частого питья.

Лечение хронического рецидивирующего тонзиллита отличается от лечения острых форм из-за сопутствующей микрофлоры, в том числе анаэробной, присутствующей в склерозированной ткани миндалин, о чем говорилось выше (табл. 4) [7].

АБТ носителей БГСА не проводится за исключением детей из закрытых детских коллективов. В этих случаях рекомендуется использовать клиндамицин или цефалоспорины, т. к. их способность к эрадика-

ции данного возбудителя у носителей оказалась достоверно выше [26].

Рутинное культуральное исследование после окончания лечения не проводится, за исключением особых обстоятельств: пациенты с высоким наследственным риском развития ОРЛ и больные с рецидивирующими эпизодами стрептококкового ОТФ. До 7–37% больных получавших адекватную АБТ имеют положительный экспресс-тест или результат культурального исследования, что связано с носительством БГСА. Обследование и АБТ у бессимптомных контактных лиц и членов семьи пациента с БГСА-инфекцией не рекомендуется [6].

Литература

1. Андреева, И. В. Терапия острого тонзиллофарингита: современные рекомендации и российские особенности / И. В. Андреева // Клинический микробиологический журнал. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 198–210.
2. Белов, Б. С. А-стрептококковый тонзиллит: современные аспекты антибактериальной терапии / Б. С. Белов, Гришаева Т. П. // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 3. – С. 58–65.
3. Белоусов, Ю. Б. Рациональная терапия острого тонзиллита: все ли препараты амоксициллина одинаковы? / Ю. Б. Белоусов, Данилов А. Н., С. П. Зырянов // Consilium medicum. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 5–11.
4. Инструкция 3.1.2.10-18-8-2006 «Эпидемиологический надзор и профилактика стрептококковой (группы А) инфекции». Главный государственный санитарный врач РФ. – 2006. – № 6.
5. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. – М.: GEOTAR-Медиа, 2006. – С. 17–24.
6. Куличенко, Т. В. Диагностика острого фарингита у детей / Т. В. Куличенко, А. М. Кабалоева, Ю. С. Лашкова, М. А. Лазарева // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 59–67.
7. Мальцев, Г. С. Стрептококковая инфекция при хроническом тонзиллите / Г. С. Мальцев // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 71–76.
8. Поляков, Д. П. Принципы антибактериальной терапии стрептококкового тонзиллофарингита. / Д. П. Поляков // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 83–89.
9. Орлова, С. Н. Стрептококковые инфекции в практике участкового терапевта, современные методы диагностики и лечения / С. Н. Орлова // Лекции для практикующих врачей / под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова. – М., 2012. – С. 593–606.
10. Отвагин, И. В. Современные аспекты диагностики инфекций, вызванных стрептококками группы А / И. В. Отвагин, Н. С. Соколов // Клинический микробиологический журнал. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 223–230.

В помощь практикующему врачу □

11. Пискунов, Г. З. Острый тонзиллофарингит / Г. З. Пискунов, И. Б. Анготоева // Лечащий врач. – 2007. – № 2. – С. 70–75.

12. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Стречунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – 2007. – 462 с.

13. Селимзянова, Л. Р. Тонзиллиты у детей: вопросы патогенеза и возможности фитотерапии / Л. Р. Селимзянова, Е. А. Вишнева, Е. А. Промыслова // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 129–133..

14. Спичак, Т. В. Диагностика и лечение тонзиллита у детей с позиций доказательной медицины / Т. В. Спичак // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 130–135.

15. Таточенко, В. К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство / В. К. Таточенко. Новое изд., доп. – М.: ПедиатрЪ, 2012. – 480 с.

16. Цветков, Э. А. Адено tonsиллиты и их осложнения у детей. Лимфоэпителиальное глоточное кольцо в норме и патологии / Э. А. Цветков. – СПб.: Изд-во ЭЛБИ СПб., 2003. – 124 с.

17. Щербакова, М. Ю., А-стрептококковый тонзиллит: современные аспекты / М. Ю. Щербакова, Б. С. Белов // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 127–135.

18. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use patients with sore throat / W. J. McIsaac [et al.] // Can. Med. Assoc. J. – 1998. – Vol. 158. – P. 75–83.

19. Bisno, A. L. Acute pharyngitis / A. L. Bisno // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 205–211.

20. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America / S. T. Shulman [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Sep. 9.

21. Group B streptococcal disease in infants: a case control study / P. T. Heath [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2009. – Vol. 39. – P. 674–680.

22. Pichichero, M. E. Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in Streptococcus pyogenes pharyngitis / M. E. Pichichero, J. R. Casey // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 137, № 6. – P. 851–857.

23. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC, 2010 // Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2010. Vol. 59(RR10). P. 1–32.

24. Severe invasive group A streptococcal infections: a subject review / American Academy of Pediatrics. Committee on infectious diseases. // Pediatrics. – 1998. – Vol. 101, № 1. – P. 136–140.

25. Short versus standart duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children / S. Altamimi [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009. – 21; (1): CD004872.

26. Wessels, M. R. Streptococcal pharyngitis / M. R. Wessels // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 648–655.

Поступила 11.12.2014 г.