

## **Значение экспресс-диагностики стрептококковой инфекции для рационального выбора терапии острого тонзиллофарингита**

**Дронов И.А.**

**К.м.н. врач клинический фармаколог**

**Первый МГМУ им. И.М.Сеченова**

Боль в горле – занимает одно из первых мест среди причин обращения за медицинской помощью как детей, так и взрослых. Боль в горле может быть связана с разными причинами, но чаще всего она обусловлена воспалением слизистой оболочки глотки и небных миндалин.

Международная классификация болезней рассматривает фарингит и тонзиллит как отдельные нозологии. Однако, в научных публикациях широко используется термин тонзиллофарингит, поскольку в большинстве случаев отмечается сочетанное поражение слизистой оболочки глотки и небных миндалин. В англоязычной литературе термином «фарингит» нередко обозначается не только воспаление слизистой оболочки глотки, но и небных миндалин [1].

Этиологическая структура острого тонзиллофарингита крайне разнообразна. Примерно в 40% случаев тонзиллофарингит является проявлением острой вирусной инфекции (ОРВИ), чаще его вызывают риновирусы, коронавирусы, аденовирусы. Реже (в 15-36% случаев у детей и 5-10% - у взрослых) заболевание вызывает  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*). Суммарная доля других бактерий ( $\beta$ -гемолитические стрептококки групп С и G, *Neisseria* spp., *Corynebacterium* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma pneumoniae* и др.) в этиологии тонзиллофарингита не превышает 10% [2-4]. Также тонзиллофарингит является типичным проявлением инфекционного мононуклеоза, вызываемого вирусом Эпштейна-Барр [5]. Необходимо отметить, что под терминами «стрептококковый тонзиллофарингит» или «стрептококковый фарингит» в научной литературе обычно подразумевается заболевание, вызванное именно БГСА, а не другими стрептококками.

При инфекции, вызванной БГСА, требуется обязательное назначение антибактериальной терапии из-за опасности развития серьезных осложнений. Данное положение было установлено медицинской наукой еще около 60 лет назад. В частности 1 ноября 1951 года на заседании Нью-Йоркской академии медицины был представлен доклад «Эпидемиология и профилактика ревматической лихорадки», который содержал результаты анализа почти 2х тысяч случаев экссудативного фарингита и тонзиллита – пациенты были разбиты на 2 примерно равные группы – в 1й проводилась этиотропная

терапия, во 2й – нет. Развитие ревматической лихорадки через 34 дня от начала заболевания наблюдалось только у одного из 978 пациентов, получавших пенициллин и у 23 из 996 пациентов, которые не получали антибиотик ( $p < 0.000002$ ) [6]. По данным кокрановского систематического обзора, включавшего мета-анализ 27 доказательных клинических исследований, назначение антибактериальной терапии при боли в горле существенно снижает вероятность осложнений – как поздних негнойных (острая ревматическая лихорадка), так и ранних гнойных (средний отит, синусит, перитонзиллярный абсцесс) [7].

В тоже время, назначение антибактериальной терапии при вирусных инфекциях не обосновано, и даже опасно, поскольку не предупреждает развитие бактериальных осложнений, ведет к бесосновательному увеличению стоимости лечения, способствует росту резистентности бактерий к антибиотикам, может приводить к развитию нежелательных лекарственных реакций [8]. Однако, в реальной клинической практике постановка диагноза тонзиллит или фарингит в большинстве случаев влечет за собой назначение антибактериальной терапии. Проведенные международные исследования показывают, что антибиотики назначаются более 70% пациентам с явлениями острого тонзиллофарингита [3]. Данные российского фармакоэпидемиологического исследования говорят о том, что в нашей стране системные антибактериальные препараты назначаются 95% пациентам с болью в горле [9]. Кроме того, российские пациенты рассматривают боль в горле как одно из наиболее частых «показаний» для самостоятельного приема антибиотиков [10].

Таким образом, практикующие врачи различных специальностей сталкиваются при тонзиллофарингите с дилеммой: назначать антибактериальную терапию или нет? Отказ от назначения антибактериальной терапии в случае стрептококковой этиологии процесса чреват развитием серьезных осложнений. В тоже время, назначение антибиотиков при вирусной инфекции не оправдано. В реальной клинической практике большинство врачей делают свой выбор в пользу первого решения и назначают антибиотик. Учитывая частоту выявления БГСА при остром тонзиллофарингите, можно говорить о том, что более половины пациентов с этим заболеванием получают антибактериальную терапию не обосновано. Не вызывает сомнения, что это ситуация является серьезной проблемой для практического здравоохранения. И, очевидно, что решение этой проблемы заключается в выявлении случаев заболевания, вызванных БГСА.

Верификация стрептококкового тонзиллофарингита проводится на основании клинических данных и результатов микробиологического исследования – бактериологического анализа и/или экспресс-теста на антиген БГСА. В определенной

мере помочь в выявлении стрептококковой этиологии заболевания могут также эпидемиологические данные [11].

Для острого стрептококкового тонзиллофарингита характерны острое начало заболевания, боль в горле, которая усиливается при глотании, лихорадка с ознобом, головная боль, яркая гиперемия миндалин и гнойный экссудат в них, реакция регионарных лимфоузлов. Также могут отмечаться артралгии и миалгии, боль в животе, тошнота и рвота, скарлатиноподобная сыпь и петехии на мягком небе. Не характерны для тонзиллофарингита стрептококковой этиологии ринит, кашель, осиплость голоса, конъюнктивит, стоматит и диарея [2, 4, 12]. Для выявления тонзиллофарингита стрептококковой этиологии по клиническим признакам были предложены различные шкалы с балльной оценкой, среди которых наиболее широко используется шкала Сентора в модификации МакАйзека. Она включает 4 клинических критерия и один возрастной, которые представлены в таблице 1. При суммарной оценке в 1 балл вероятность стрептококкового тонзиллофарингита составляет менее 10%. При повышении суммы баллов вероятность стрептококковой этиологии заболевания повышается, но даже при оценке в 4-5 баллов она составляет около 52% [11].

Таблица 1. Балльная шкала Сентора в модификации МакАйзека

<b>Критерий</b>		<b>Баллы</b>
Температура тела >38 С		+ 1
Отсутствие кашля		+ 1
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов		+ 1
отечность миндалин и наличие в них экссудата		+ 1
Возраст	от 3 до 14 лет	+ 1
	45 лет и более	- 1

В целом, на основании клинических данных не представляется возможным достоверно установить стрептококковую этиологию тонзиллофарингита. Поэтому, для определения этиологии заболевания необходимо микробиологическое исследование.

Традиционным методом для верификации стрептококкового тонзиллофарингита является бактериологическое исследование, которое не только позволяет выявить БГСА и другие бактериальные агенты, но и определить чувствительность бактерий к антибиотикам. Однако, проведение бактериологического исследования сопряжено с рядом объективных трудностей: материал для проведения анализа необходимо доставить в специализированную лабораторию в течение 2х часов, в случаях нарушения правил

забора материала или его транспортировки диагностическая точность исследования существенно снижается. Также необходимо учитывать, что результат бактериологического исследования может быть получен только через 2-3 суток [11].

Верификация стрептококковой этиологии тонзиллофарингита в раннем периоде заболевания имеет большое клиническое значение, поскольку позволяет своевременно назначить обоснованную антибактериальную терапию антибиотиков. Это в свою очередь способствует уменьшению длительности заболевания, существенному снижению риска ранних гнойных осложнений, а также значительному сокращению периода заразности пациента, что ведет к снижению риска распространения стрептококковой инфекции. В тоже время, поздняя верификация стрептококковой этиологии тонзиллофарингита также является актуальной, поскольку установлено, что отсроченное назначение антибактериальной терапии (вплоть до 9го дня от начала заболевания) значительно снижает вероятность развития наиболее опасного позднего осложнения – острой ревматической лихорадки [13]. Кроме того, верификация БГСА и назначение антибактериальной терапии на позднем этапе заболевания может иметь эпидемиологическое значение, так как предотвращает формирование носительства возбудителя и, соответственно, распространение заболевания.

В связи с указанными выше трудностями, возникающими при использовании бактериологического исследования, большое значение приобретают методы экспресс-диагностики, направленной на выявление БГСА. В настоящее время в мире разработано около 200 тестовых систем для быстрой верификации стрептококкового тонзиллофарингита, однако многие из них имеют низкую диагностическую ценность и неспособны адекватно заменить бактериологическое исследование. В тоже время, ряд современных систем для экспресс-диагностики стрептококковой этиологии заболевания демонстрируют очень высокую чувствительность и специфичность, что позволяет их рассматривать во многих случаях в качестве альтернативы бактериологическому исследованию. Применение тестовых систем с высокой диагностической точностью для быстрой диагностики позволяет с одной стороны отказаться от необоснованного назначения антибактериальной терапии при вирусных инфекциях, а с другой стороны быстро назначить системный антибиотик при стрептококковом тонзиллофарингите.

Современный алгоритм выбора терапии острого тонзиллофарингита представлен на рисунке 1.

Массовое применение экспресс-диагностики, направленной на выявление БГСА при остром тонзиллофарингите, в одном из регионов Франции привело к сокращению назначений антибиотиков при данном заболевании на 41% [14]. Похожие результаты были получены при исследовании, проведенном в Греции: врачи, которые начали использовать экспресс-диагностику стрептококковой инфекции, стали назначать системные антибиотики при остром тонзиллофарингите на 44% реже [15]. Большой интерес представляет опубликованное в 2012 году фармакоэкономическое исследование, оценивавшее методом моделирования 7 стратегий терапии острого тонзиллофарингита у детей и взрослых:

1. Наблюдение за пациентами (антибиотик не назначается);
2. Принятие решения о назначении антибиотика на основании клинической оценки в баллах;
3. Принятие решения о назначении антибиотика на основании результатов экспресс-диагностики;
4. Принятие решения о назначении антибиотика на основании результатов бактериологического исследования
5. Принятие решения о назначении антибиотика на основании клинической оценки в баллах и результатов экспресс-диагностики;
6. Принятие решения о назначении антибиотика на основании результатов экспресс-диагностики и бактериологического исследования;
7. Назначение антибактериальной терапии всем пациентам.

По результатам исследования были сделаны следующие выводы:

1. И у детей, и у взрослых, использование 3й стратегии (принятие решение основывается только на результатах экспресс-диагностики) – наиболее выгодная стратегия лечения больных со стрептококковым тонзиллофарингитом;

2. Данная стратегия сокращает гнойные осложнения тонзиллофарингита, при этом контролируя расходы на здравоохранение и ограничивая распространение резистентности бактерий к антибиотикам (экономия за счет предупреждения гнойных осложнений в случае назначения антибиотиков при верифицированном стрептококковом тонзиллофарингите составила 970 Евро у детей 903 Евро у взрослых –на человека в год);

3. Комбинация экспресс-диагностики с бактериологическим исследованием повышает эффективность диагностики, но при этом требует значительные дополнительные затраты;

4. Комбинация клинической оценки и экспресс-диагностики менее эффективна и не имеет преимуществ по стоимости [16].

В настоящее время во многих странах использование экспресс-диагностики для верификации стрептококковой этиологии тонзиллофарингита включено в стандарты. В последнее время у российских врачей тоже появилась возможность для быстрого и высокоточного выявления БГСА: около 2 лет назад в нашей стране была зарегистрирована диагностическая система Стрептатест, имеющая чувствительностью и специфичностью более 95% [17]. Данный экспресс-тест представляет собой диагностикум для выявления специфического антигена стрептококка группы А в материале, полученном при мазке со слизистой оболочки задней стенки глотки и небных миндалин. Набор включает 2 реагента, позволяющих экстрагировать антиген БГСА из материала, и тест-полоску, работающую по иммунохроматографическому принципу. На мембрану тест-полоски в тестовой зоне нанесено иммобилизованное антитело к специфическому антигену БГСА (смешанное с частицами пурпурного латекса), а в контрольной зоне - экстракционный реагент (так же смешанное с частицами пурпурного латекса).

Исследование выполняется следующим образом (Рисунок 2):

- 1-2. В одноразовую эластичную пробирку помещается по 4 капли 2х реагентов, в результате чего получается экстрагирующий раствор.
3. С помощью тампона берется мазок со слизистой оболочки задней стенки глотки и небных миндалин.
4. Тампон с полученным материалом помещают в пробирку с экстрагирующим раствором, крутят по своей оси 10 раз и оставляют на 1 минуту.
5. Затем тампон извлекают из пробирки, отжимая за счет сдавливания краев пробирки.
6. В пробирку помещают тест-полоску на 5 минут.

По истечении 5 минут тест-полоску извлекают из пробирки и оценивают результат (Рисунок 3). В случае, если в материале содержится БГСА, его специфический антиген накапливается в экстрагирующем растворе. После помещения тест-полоски раствор двигается по ее мембране за счет капиллярного эффекта. Специфический антиген БГСА фиксируется в тестовой зоне (за счет сэндвич-реакции с иммобилизованным антителом), при этом происходит окраска зоны в пурпурный цвет за счет частиц латекса. Данный результат свидетельствует о наличии в материале БГСА. Необходимо отметить, что даже слабое окрашивание тестовой зоны свидетельствует о положительном результате. В случае, если в материале нет БГСА, иммунохроматографическая реакция не реализуется и окраска тестовой зоны не происходит. Независимо от результата в тестовой зоне, раствор продолжает передвигаться вдоль мембраны и в результате реакции с экстракционным реагентом частицы латекса окрашивают контрольную зону в пурпурный цвет. Наличие окрашенной полосы в контрольной зоне означает правильное течение реакции.

Диагностическая система Стрептатест компактна, но при этом включает все необходимое для проведения анализа (тампоны для мазка, шпатели, пробирки). Это дает возможность врачу выполнить исследование и получить результат уже через 6 минут не только в лечебном учреждении, но в любом другом месте.

В случае положительного результата экспресс-диагностики, направленной на выявление БГСА, необходимо назначение системной антибактериальной терапии. Учитывая, что *S.pyogenes* не имеют механизмов резистентности к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, в качестве препарата выбора при остром стрептококковом тонзиллофарингите рассматриваются феноксиметилпенициллин и амоксициллин. Однако, клиническая эффективность при использовании данных препаратов достигается не всегда. Это связано с различными факторами, но прежде всего с феноменом ко-патогенности: другие бактерии полости рта (стафилококки, анаэробные бактерии) продуцируют  $\beta$ -лактамазы, разрушающие пенициллины, тем самым защищая БГСА от воздействия этих антибиотиков. Поэтому в случае рецидивирующего тонзиллофарингита, а также у детей, получавших в последние 6 месяцев антибиотики, рекомендуется использовать антибиотики, устойчивые к воздействию  $\beta$ -лактамаз. В случае аллергии на пенициллины и цефалоспорины рекомендуется применение макролидов, а в ряде случаев - линкозамидов. Алгоритм выбора антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллофарингите, представлен в таблице 2.

Таблица 2. Выбора препарата для антибактериальной терапии стрептококкового тонзиллофарингита.

Критерии		Аллергия на пенициллины	
		Нет	Да
Недавнее лечение пенициллинами, рецидивирующий тонзиллофарингит	Нет	Пенициллин Амоксициллин	Макролиды
	Да	Ингибиторо-защищенные аминопенициллины Пероральные цефалоспорины	Линкозамиды

Антибактериальная терапия при стрептококковом тонзиллофарингите направлена не только на скорейшее излечение пациента, но и на эрадикацию БГСА из организма, что позволяет избежать развития поздних осложнений и распространение заболевания. Поэтому рекомендуемая длительность антибактериальной терапии в случае стрептококковой этиологии заболевания составляет 10 дней (исключение - азитромицин,

который длительно сохраняет концентрацию в тканях и может быть назначен на 5 дней) [4, 8, 12]. В случае отрицательного результата экспресс-диагностики, направленной на выявление БГСА, рекомендуется проведение симптоматической терапии.

Таким образом, на сегодняшний день не вызывает сомнений то, что для выбора рациональной терапии при остром тонзиллофарингите, прежде всего, необходимо широкое внедрение в клиническую практику методов экспресс-диагностики, направленных на раннее выявлении стрептококковой этиологии заболевания.



### Список литературы:

1. Nash D.R., Harman J., Wald E.R., Kelleher K.J. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections//Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2002 – Vol. 156, N 11 – p. 1114-1119.
2. Bisno A.L. Acute pharyngitis//N. Engl. J. Med. - 2001 – Vol. 344, N 3 – p. 205-211.
3. Linder J.A., Bates D.W., Lee G.M., Finkelstein J.A. Antibiotic treatment of children with sore throat//JAMA - 2005 – Vol. 294, N 18 – p. 2315-2322.
4. Schroeder B.M. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis// Am. Fam. Physician. – 2003 – Vol. 67, N 4 – p. 883-4.
5. Ebell M.H. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis//Am. Fam. Physician. – 2004 – Vol. 70, N 7 – p. 1279-1287.
6. Rammelkamp C.H., Wannamaker L.W., Denny F.W. The Epidemiology and Prevention of Rheumatic Fever//Bull. N.Y. Acad. Med. – 1952 – Vol. 28, N 5 – p. 321-334.
7. Del Mar C.B., Glasziou P.P., Spinks A.B. Antibiotics for sore throat//Cochrane Database Syst. Rev. – 2006 – Vol. 18, 4 - CD000023.
8. Баранов А.А., Богомилский М.Р., Волков И.К. и др. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике: практические рекомендации//КМАХ - 2007 – Т. 9, N 3 – с. 200–210.
9. Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования//Тер. архив – 2004 – Т. 76, N 5 – с. 45-51
10. Андреева И.В. Фармакоэпидемиология антибактериальных препаратов у населения: автореф. дисс. канд. мед. наук - Смоленск, 2003 - 21 с.
11. Шпынев К.В., Кречиков В.А.. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита//КМАХ – 2007 – Vol. 9, N 1 - с. 20-33/
12. Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита// КМАХ – 1999 – Т. 1 – с. 78-82.
13. Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B., et al. 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* – Vol. 119 – p. 1541-1551.

14. Portier H., Grappin M., Chavanet P. New strategies for angina case management in France//Bull. Acad. Natl. Med. – 2003 – Vol. 187, N 6 – p. 1107-1116.
15. Maltezou H.C., Tsagris V., Antoniadou A., et al. Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription//J. Antimicrob. Chemother. - 2008 – Vol. 62, N 6 – p. 1407-1412.
16. Maizia A., Letrilliart L., Colin C. Diagnostic strategies for acute tonsillitis in France: a cost-effectiveness study//Presse Med. - 2012 – Vol. 41, N 4 – p. 195-203.
17. Отвагин И.В., Соколов Н.С. Современные аспекты диагностики инфекций, вызванных стрептококками группы А//Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. – 2011 - Том 13, N 3 – с. 223-230.

Рисунок 1. Алгоритм тактики выбора терапии острого тонзиллофарингита [11].

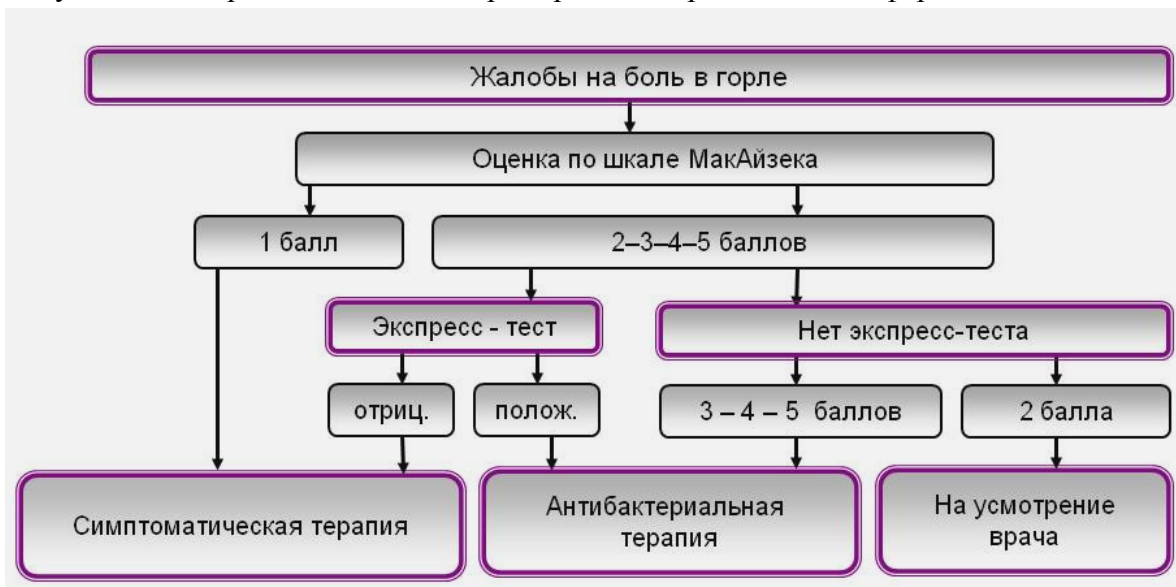


Рисунок 2. Проведение анализа с помощью диагностической системы Стрататест.

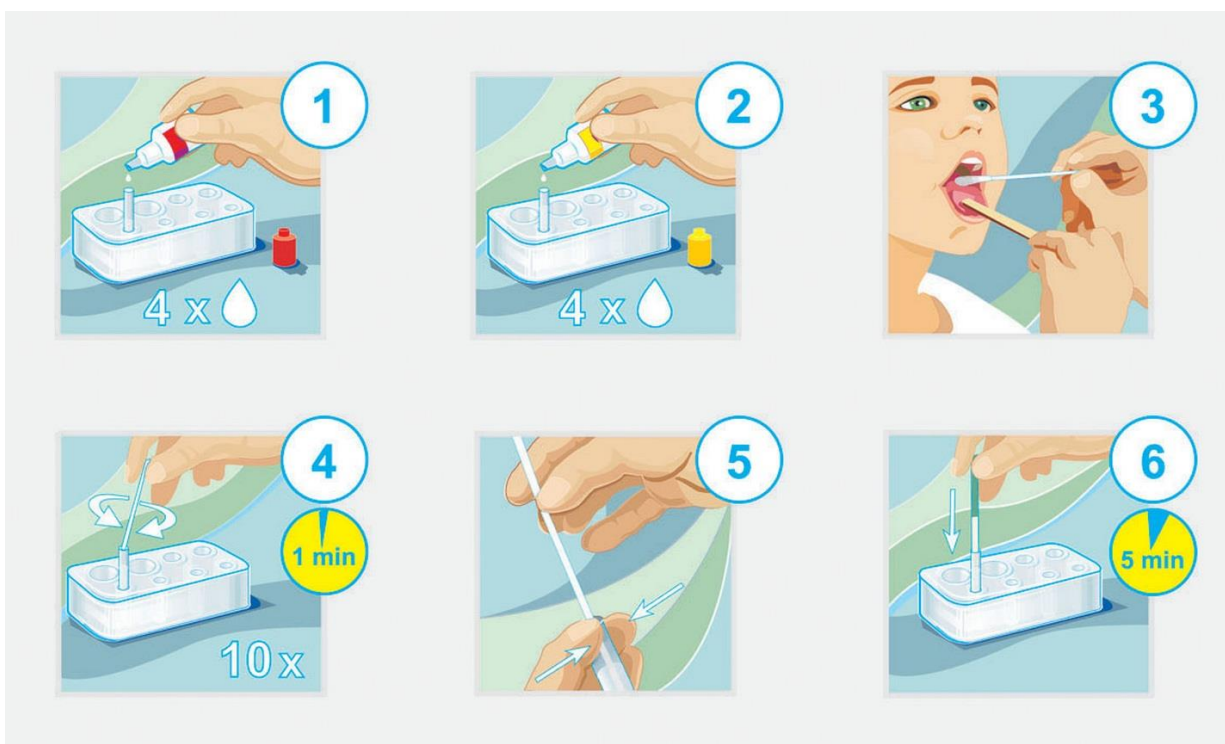


Рисунок 3. Оценка результатов анализа, выполненного с помощью диагностической системы Страптатест.

