

А-стрептококковые инфекции глотки: диагностика и рациональная антибактериальная терапия

Б. С. БЕЛОВ

НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

Group A Streptococcal Pharyngeal Infections: Diagnosis and Rational Antibacterial Therapy

B. S. BELOV

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Проблема острого тонзиллита, вызванного бета-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 и цефалоспорины I поколения, а при непереносимости бета-лактамов — макролиды. При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита, когда вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы, достаточно высока, применяют ингибиторозащищенные пенициллины или цефалоспорины II—III поколения. Антибиотики — линкозамиды используют в терапии острого и хронического БГСА-тонзиллита как препараты резерва.

Ключевые слова: А-стрептококковый тонзиллит, антибиотикотерапия, пенициллины, макролиды, линкозамиды.

The problem of acute tonsillitis caused by Group A Beta-Hemolytic *Streptococcus* (GABHS) still remains relevant. This article provides data showing the revival of highly virulent GABHS infection and an increase in the incidence of complications (acute rheumatic fever, toxic shock syndrome), and substantiates the need for rational antibiotic therapy of this pathology. The drugs of choice for the treatment of acute forms of GABHS tonsillitis are penicillins and cephalosporins of the first generation, and macrolides in case of intolerance to beta-lactam antibiotics. In the presence of chronic relapsing GABHS tonsillitis, when the probability of colonization of the source of infection by microorganisms producing beta-lactamases is high enough, inhibitor-protected penicillins or cephalosporins of II—III generation are used. Lincosamide antibiotics are used in the treatment of acute and chronic GABHS tonsillitis as reserve drugs.

Keywords: group A streptococcal tonsillitis, antibiotic therapy, penicillins, macrolides, lincosamides.

Введение

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 международных и национальных научных медицинских ассоциаций, эксперты которых периодически выпускают обновленные варианты рекомендаций по диагностике и лечению БГСА-инфекций глотки [1—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, и 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 тонзил-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: 115522 Москва, Каширское шоссе д. 34А. НИИ ревматологии

лит (J03.0). Однако в зарубежной литературе широко используются взаимозаменяемые термины «тонзиллофарингит» и «фарингит». Такое смешивание понятий, которое в последние годы стало встречаться, к сожалению, и в отечественной медицинской литературе, представляется, на наш взгляд, не совсем корректным с учётом различий в этиопатогенезе и патоморфологии, а также в практических подходах к терапии. Отчасти можно согласиться с термином «тонзиллофарингит», 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 путём. 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 стеснённых 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 перенесённую БГСА-инфекцию глотки, а в возрасте 13 лет количество эпизодов заболевания достигает трёх [5]. При этом прямые и косвенные расходы, связанные с каждым случаем БГСА-тонзиллита/фарингита, составляют 205 долларов. При экстраполяции на все население США указанная стоимость колеблется от 224 млн до 539 млн долларов 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, проведённый В. Д. Беляковым [7] анализ эпидемиологического процесса показал, что в конце XX века появилась и нарастает БГСА-инфекция, являющаяся аналогом таковой прошлых времен. И в ближайшем бу-

дущем всем нам предстоит решающее сражение с высоковирулентной агрессивной БГСА-инфекцией, которая в соответствии с её биологическими характеристиками способна проявить такую же мощь, как и в начале XX века.

Данное положение уже нашло своё подтверждение. В середине 1980-х годов в США, стране, имевшей наиболее благоприятные медико-статистические показатели, разразилась вспышка ОРЛ среди детей и молодых взрослых. Причём в большинстве случаев заболевали дети из семей, годовой достаток в которых превышал средний по стране (т.е. отдельное жильё, полноценное питание, возможность своевременного получения квалифицированной медицинской помощи). 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 начале 1990 годов из США и ряда стран Западной Европы стали поступать сообщения о чрезвычайно тяжёлой 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 трёх регионах Италии, Израиле, Словении [8—10], а также чрезвычайно высокие показатели заболеваемости данной нозологической формой в Австралии и Океании [11].

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 нозология-

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

БГСА-тонзиллит/фарингит	Вирусный фарингит
• острая боль в горле • возраст 5—15 лет • лихорадка • головная боль • тошнота, рвота, боль в животе (чаще у детей) • гиперемия и отёк миндалин и задней стенки глотки • наличие экссудата в криптах миндалин • петехии на мягком небе • увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	• конъюнктивит • ринит • кашель • диарея • охриплость голоса • очаговый язвенный стоматит • вирусная экзантема

Таблица 2. Шкала McIsaac для диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита [12, в модификации]

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка $\geq 38^\circ$	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов	1
Отёчность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст	
Моложе 15 лет	1
15—45 лет	0
Старше 45 лет	-1

Примечание. 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.

ми имеют лихорадка $\geq 38^\circ$, отсутствие кашля, отёчность миндалин и наличие в них экссудата, 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 всё 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 более активного 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 рекомендациями ВОЗ, верхняя граница нормы для противострептококковых антител не должна превышать 20% уровень над популяционными данными, полученными от здоровых лиц определённой возрастной группы, проживающих в конкретном регионе с учётом времени года. Необходимо, чтобы для каждой серии новых исследований в качестве контроля использовали стандартизованные сыворотки с известным титром противострептококковых антител.

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

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

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность, дни
	взрослые	дети	
Пенициллины			
Бензатин-пенициллин	2,4 млн ЕД.	1,2 млн ЕД.	однократно
Феноксиметилпенициллин ¹⁾	1,5 г (3)	0,75 г (3)	10
Амоксициллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Цефалоспорины			
Цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1—2)	10
При непереносимости бета-лактамных антибиотиков			
Макролиды			
Спирамицин	6 млн ЕД (2)	3 млн ЕД (2)	10
Азитромицин	0,5 г — 1-й день, затем 0,25 г (1) ²⁾	12 мг/кг (1) ²⁾	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 ³⁾	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10
При непереносимости макролидов и бета-лактамных антибиотиков			
Линкозамиды			
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10

Примечание. ¹⁾ Рекомендуется, преимущественно, для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии. ²⁾ Схемы одобрены FDA. ³⁾ Для эритромицина характерно наиболее частое, по сравнению с другими макролидами, развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

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 том числе, его малосимптомных форм) стали играть ещё 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 учётом вышеизложенного, пенициллин V (феноксиметилпенициллин) или амоксициллин рассматриваются как средства выбора при остром БГСА-тонзиллите/фарингите у больных с хорошей переносимостью этих препаратов (табл. 3). Опти-

мальным 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).

Ранее [1, 2] была предложена новая схема применения амоксициллина, заключающаяся в однократном приёме 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 амоксициллина, 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 амоксициллина в исследуемых группах, так и по схемам лечения в контроле. Более того, подобные схемы восприняты отнюдь не однозначно, в частности, европейскими авторами, и не одобрены контролирующими органами (FDA, EMA) для первичной профилактики ОРЛ [13,14].

Назначение ампициллина 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% [15]. 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.

Назначение однократной инъекции бензатин-пенициллина 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 приёма.

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

мицина — 5 дней. Следует отметить, что ранее одобренная Фармкомитетом РФ схема применения (10 мг/кг/сут в 1 приём в течение 3 дней, курсовая доза 30 мг/кг) значительно уступает по бактериологической эффективности как 5-дневной схеме (12 мг/кг/сут в 1 приём в течение 5 дней, курсовая доза 60 мг/кг), так и препаратам сравнения [16, 17].

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

У больных с хроническим рецидивирующим тонзиллитом следует учитывать высокую вероятность локализуемой в глубоких слоях миндалин ко-патогенной флоры (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*), способной продуцировать бета-лактамазы. Данное обстоятельство рассматривается как одна из причин неудач пенициллинотерапии у этих пациентов. Как свидетельствуют данные недавно опубликованного систематического обзора, амоксициллин/клавуланат и клиндамицин превосходили пенициллин как по микробиологической эффективности, так и по снижению частоты рецидивов данного заболевания [18]. Схемы антимикробной терапии хронического рецидивирующего А-стрептококкового тонзиллита, принятые в РФ, представлены в табл. 4.

Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов и ко-тримоксазола (бисептола) при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано 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 биоплёнки при БГСА-инфекциях глотки

В рамках рассматриваемой проблемы указанные микробиологические феномены в последнее время приобретают всё большую популярность (иногда — искусственно гипертрофированную). Следует отметить, что при сдержанной оценке

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

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность лечения, дни
	взрослые	дети	
Амоксициллин/клавуланат	1,875 г (3)	40 мг/кг (3)	10
Цефуроксим-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

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 анти-микробной терапии и назначать макролиды как препараты первого ряда при хронических формах БГСА-тонзиллитов/ фарингитов.

Суть феномена интернализации состоит в том, что БГСА, являющиеся внеклеточными патогенами, могут проникать внутрь эпителиальных клеток слизистой оболочки дыхательных путей и таким образом быть защищёнными от действия бета-лактамов антибиотиков. Однако, по данным эксперта ВОЗ по проблемам стрептококковых инфекций проф. 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 подчёркивает 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» [19].

По вопросу микробных биоплёнок можно сказать следующее. Недавно был опубликован обзор германских исследователей, в котором подчёркивается, что в силу нарастающей устойчивости БГСА к макролидам последние не являются решением проблемы А-стрептококковых биоплёнок [20]. 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 биоплёнки, так и клеточную стенку БГСА [21]. 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 биоплёнок, не проводились. Следовательно, дозы и схемы применения этих препара-

тов для подобных больных не разработаны. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в данном направлении, которые позволят оценить эффективность подобной тактики и потенциальные риски её применения, как для отдельного пациента (безопасность и переносимость), так и для общества в целом (развитие антибиотикорезистентности) [22].

Необходимо отметить, что на рубеже XX—XXI веков приобретённая 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%, азитромицин — 10%, спирамицин — 1,4%, джозамицин — 1,7%, мидекамицин — 4,1% [23]. 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 серьёзные последствия вплоть до развития ОРЛ [24]. Поэтому, перефразируя известного политика, не следует создавать самим себе трудности, чтобы потом их героически преодолевать.

Таким образом, феномены интернализации и биоплёнок 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.

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 ближайших 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.

- 1) Необходимое условие эффективной фаготерапии — это 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.

- 2) Стрептококковый бактериофаг выпускается в жидкой лекарственной форме. В связи с этим при пероральном приёме происходит частичная инактивация препарата кислой средой желудка. При местном применении в виде ватных тампонов, смоченных раствором фага и накладываемых на область миндалин, помимо неудобств для больного, возможно тампонирующее дыхание 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.

- 3) 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!!).

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

Вместе с тем на сегодняшний день готовность к активному внедрению БГСА-вакцины представляется достаточно низкой. Так, в ходе опроса, проведённого американскими исследователями среди педиатров, оказалось, что при отсутствии согласия со стороны родителей БГСА-вакцинацию рекомендовали лишь 40% респондентов [25].

Более того, несмотря на многочисленные исследования, некоторые авторы полагают, что «подход к разработке вакцины с применением М-протеина не обеспечил необходимого прорыва в течение последних 40 лет». Поэтому наиболее перспективным путём для создания БГСА-вакцины представляется идентификация новых общих для всех штаммов А-стрептококковых компонентов, обладающих иммунореактивными свойствами. Этими компонентами предположительно могут быть иные белки клеточной стенки стрептококка, гликопротеины, полисахариды и т. д. [26].

ЛИТЕРАТУРА

1. Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B., Gewitz M., Rowley A.H., Shulman S.T., Tauber K.A. 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): 1541–1551.
2. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G. et al. 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.
3. Long A., Lungu J.C., Machila E., Schwaninger S., Spector J., Tadmor B. et al. A programme to increase appropriate usage of benzathine penicillin for management of streptococcal pharyngitis and rheumatic heart disease in Zambia. *Cardiovasc J Afr* 2017; 28 (4): 242–247.
4. Насонова В.А., Белов Б.С., Стречунский Л.С., Каманин Е.И., Богданович Т.М., Судилова Н.Н., Кречикова О.И., Богомилский М.Р., Овчинников Ю.М. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита. *Клин. микробиол. антимикроб. тер.* — 1999. — № 1. — С. 78–82. / Nasonova V.A., Belov B.S., Strachunskij L.S., Kamanin E.I., Bogdanovich T.M., Sudilovskaya N.N., Krechikova O.I., Bogomil'skij M.R., Ovchinnikov Yu.M. Antibakterial'naya terapiya streptokokkovogo tonsillita i faringita. *Klin mikrobiol antimikrob ter* 1999; 1; 78–82. [in Russian]
5. Wannamaker L.W. Perplexity and precision in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1972; 124: 352–358.
6. Pfoh E., Wessels M.R., Goldmann D., Lee G.M. Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 2008; 121 (2): 229–234.
7. Беляков В.Д. Сюрпризы стрептококковой инфекции. *Вестн. РАМН.* — 1996. — № 11. — С. 24–28. / Belyakov V.D. Syurprizy streptokokkovoj infektsii. *Vestn. RAMN*, 1996; 11: 24–28. [in Russian]
8. Breda L., Miulli E., Marzetti V., Chiarelli F., Marcovecchio M.L. Rheumatic fever: a disease still to be kept in mind. *Rheumatology (Oxford)* 2013 May; 52 (5): 953.
9. 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.
10. Kočevar U., Toplak N., Kosmač B., Kopač L., Vesel S., Krajnc N. et al. Acute rheumatic fever outbreak in southern central European country. *Eur J Pediatr* 2017 Jan; 176 (1): 23–29.
11. Noonan S., Zuryski Y.A., Currie B.J., McDonald M., Wheaton G., Nissen M. et al. A national prospective surveillance study of acute rheumatic fever in Australian children. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Jan; 32 (1): e26–32.
12. McIsaac W.J., Goel V., To T., Low D.E. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ* 2000; 163 (7): 811–815.
13. 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.
14. 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.
15. 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): e1424–427.
16. Casey J.R., Pichichero M.E. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (12): 1748–1755.
17. Altamimi S., Khalil A., Khalawi K.A., Milner R., Pusic M.V., Al Othman M.A. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD004872.
18. Munck H., Jorgensen A.W., Klug T.E. Antibiotics for recurrent acute pharyngo-tonsillitis: systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018 Apr 13. doi: 10.1007/s10096-018-3245-3.
19. Kaplan E.L., Chhatwal G.S., 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): 1398–1406.
20. Fiedler T., Köller T., Kreikemeyer B. *Streptococcus pyogenes* biofilms — formation, biology, and clinical relevance. *Front Cell Infect Microbiol* Published online: 11 February 2015.
21. Shen Y., Köller T., Kreikemeyer B., Nelson D.C. Rapid degradation of *Streptococcus pyogenes* biofilms by PlyC, a bacteriophage-encoded endolysin. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (8): 1818–1824.
22. Азитромицин и биоплёнки. Данные на сайте: www.antibiotic.ru/forum.php? t=930 / Azitromitsin i bioplyonki. Dannye na sajte: www.antibiotic.ru/forum.php? t=930
23. Азовская О.В., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Кречикова О.И., Козлов Р.С., исследовательская группа «ПЕГАС». Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России за период 1999–2009 гг. *Клин микробиол антимикроб химиотер.* — 2012. — Т. 14. — № 4. — С. 309–321. / Azovskaya O.V., Ivanchik N.V., Dekhnich A.V., Krechikova O.I., Kozlov R.S., issledovatel'skaya gruppy «PeGAS». Dinamika antibiotikorezistentnosti respiratornykh shtammov *Streptococcus pyogenes* v Rossii za period 1999–2009 gg. *Klin mikrobiol antimikrob khimioter* 2012; 14 (4): 309–321. [In Russian]
24. Logan L.K., McAuley J.B., Shulman S.T. Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever. *Pediatrics* 2012; 129 (3): e798–802.
25. Gerber M.A., Brown H.W., Lee G., Tanz R.R., Temte J.L., Van Beneden C.A. Physicians' opinions about critical attributes of a potential group A streptococcal vaccine. *Vaccine* 2010; 28 (44): 7155–7160.
26. Tandon R. Preventing rheumatic fever: M-protein based vaccine. *Indian Heart J.* 2014 Jan-Feb; 66 (1): 64–67.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., зав. лабораторией изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва