

Б.С. Белов, НИИ ревматологии РАМН, г. Москва

Рациональная антимикробная терапия А-стрептококкового тонзиллита — основа первичной профилактики

Острый тонзиллит (ангина) характеризуется острым воспалением одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца (чаще — небных миндалин) и относится к числу широко распространенных инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей.

Наиболее значимым бактериальным возбудителем острого тонзиллита является β-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА).

БГСА передается воздушно-капельным путем. Вероятность заражения увеличивается при высокой обсемененности и тесном контакте с больным. Источниками инфекции являются больные и (реже) бессимптомные носители. Характерна быстрота распространения инфекции, особенно в организованных коллективах. Поражаются преимущественно дети 5-15 лет и лица молодого возраста. Точные данные официальной статистики по БГСА-инфекциям отсутствуют. Однако, как свидетельствуют результаты американских исследователей, практически каждый ребенок, достигший 5-летнего возраста, имеет в анамнезе перенесенную БГСА-инфекцию глотки, а к 13 годам количество эпизодов заболевания достигает трех. При этом прямые и косвенные расходы, связанные с каждым случаем БГСА-тонзиллита/фарингита, составляют 205 долларов США. При экстраполяции этих данных на все население США указанная стоимость колеблется от 224 до 539 млн долларов ежегодно.

Наиболее высокая заболеваемость БГСА-тонзиллитом/фарингитом наблюдается ранней весной. Фарингиты, вызванные вирусом гриппа, коронавирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, возникают преимущественно в осенне-зимний период.

К концу XX в. произошли существенные изменения в эпидемиологии БГСА-инфекций и, что особенно важно, их тяжелых осложнений, обусловленных возрождением высоковирулентных А-стрептококковых штаммов, относящихся к серотипам М-1, М-3, М-5 и М-18. Последнее обстоятельство послужило одним из побудительных моментов того, что в середине 80-х годов прошлого столетия в США, стране, имевшей наиболее благоприятные медико-статистические показатели, разразилась вспышка острой ревматической лихорадки (ОРЛ) среди детей и молодых взрослых. Причем в основном заболевали дети из семей, годовой достаток которых превышал средний по стране (т.е. отдельное жилье, полноценное питание, возможность своевременного получения квалифицированной медицинской помощи). Примечательно, что в большинстве случаев диагноз ОРЛ был поставлен с опозданием. 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 подозревали, что при БГСА-тонзиллитах/фарингитах нужно применять антибиотики.

В конце 80-х — начале 90-х годов прошлого века из США и ряда стран Западной Европы начали поступать сообщения о чрезвычайно тяжелой инвазивной БГСА-инфекции, протекающей с гипотензией, коагулопатией и полиорганной недостаточностью. Для обозначения этого состояния был предложен термин «синдром стрептококкового токсического шока» (*streptococcal toxic shocklike syndrome*), по аналогии со стафилококковым токсическим шоком. И хотя основными «входными воротами» для этой угрожающей жизни инфекции служила 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.

В настоящее время канадскими авторами разработано и испытано на большой группе пациентов клинический алгоритм, позволяющий при первом осмотре больного предположить наличие БГСА-инфекции глотки и, соответственно, решить вопрос о назначении эмпирической антимикробной терапии при невозможности выполнения микробиологического исследования (табл.).

Таблица. Шкала Mclsaac для диагностики БГСА-тонзиллита /фарингита

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфатических узлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст, годы:	
<15	1
15-45	0
>45	-1

Алгоритм назначения АБТ при отсутствии условий для микробиологического исследования:
 0-1 балл — АБТ не показана;
 2 балла — АБТ по усмотрению врача;
 3-5 баллов — АБТ.
 АБТ — антибактериальная терапия.

Диагноз БГСА-тонзиллита должен быть подтвержден микробиологическим исследованием мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. Однако культуральный метод не позволяет дифференцировать активную инфекцию от БГСА-носительства, а современным экспресс-тестам, несмотря на их высокую специфичность, свойственна сравнительно низкая чувствительность, то есть отрицательный результат быстрой диагностики не исключает стрептококковую этиологию заболевания.

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 весьма серьезных последствий.

На сегодняшний день истинные причины упомянутого возрождения высоковирулентной БГСА-инфекции полностью не раскрыты. В связи с этим точный диагноз и обязательная рациональная антибиотикотерапия БГСА-тонзиллита (в том числе его малосимптомных форм) стали играть еще более важную роль как в контроле за распространением этих инфекций, так и в профилактике осложнений.

К одной из первых публикаций об успешном применении пенициллина G (бензилпенициллина) при БГСА-инфекции относится датированная 1948 г. работа из Дании. Однако истинное значение пенициллина было установлено несколькими годами позже в исследованиях, выполненных с привлечением солдат-новобранцев одной из баз ВВС США в штате Вайоминг. При

этом частота развития ОРЛ среди лиц с ангиной, леченных депо-формой пенициллина G, была в 23 (!) раза меньше, чем в группе, не получавшей лечение.

В конце 1950-х годов в клиническую практику была внедрена кислотоустойчивая лекарственная форма препарата (пенициллин V, феноксиметилпенициллин), что позволило проводить успешную терапию БГСА-инфекций глотки при пероральном приеме антибиотика. В дальнейшем эффективность и безопасность пенициллинов была подтверждена в многочисленных клинических исследованиях с участием большого количества пациентов (детей и взрослых).

Хотя БГСА по-прежнему сохраняет практически полную чувствительность к β-лактамам антибиотикам, в последние годы отмечаются проблемы при лечении тонзиллитов, вызванных этим микроорганизмом. По данным разных авторов, частота неудач пенициллинотерапии БГСА-тонзиллитов составляет 24-30% и даже 38%. В качестве возможных причин этого явления называются следующие:

- низкая приверженность больных к лечению. Известно, что более чем у половины пациентов на 4-й день болезни исчезают лихорадка и боль в горле, а к концу шестых суток клиническая симптоматика БГСА-тонзиллита купируется практически полностью. В связи с этим многие больные самостоятельно прекращают прием антибиотика. По имеющимся данным, при назначении стандартной 10-дневной схемы пенициллинотерапии на 9-е сутки продолжали прием препарата всего 8% больных. Более того, анализ причин упомянутой вспышки ОРЛ в США позволил выявить, что в 10-15% случаев имело место несоблюдение сроков лечения пенициллином предшествовавшей заболеванию БГСА-инфекции глотки;

- гидролиз пенициллина специфическими ферментами — β-лактамазами, которые продуцируются микроорганизмами — копатогенами (*S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др.), присутствующими в глубоких тканях миндалин при хроническом тонзиллите. Известно, что у здоровых лиц миндалины в норме колонизированы ротоглоточной микрофлорой, представляющей около 100 различных видов микробов-комменсалов. При наличии хронического воспалительного процесса в миндалинах и под влиянием антибиотиков состав оральной флоры претерпевает изменения, выражающиеся в нарастании числа штаммов бактерий, способных продуцировать β-лактамазы (феномен селективного прессинга). Показано, что к концу XX в. частота выявления копатогенов, продуцирующих β-лактамазы, у детей с хроническим рецидивирующим тонзиллитом повысилась до 94%;

- реинфицирование БГСА. Риск реинфекции особенно велик в закрытых и полужакрытых коллективах (детские сады, школы, училища, дневные стационары и т.д.). Сообщают, что реинфекция может развиваться при контакте как с инфицированным лицом, так и с контаминированными предметами. Среди 104 детей, получивших 10-дневный курс пенициллина по поводу БГСА-тонзиллита, А-стрептококки были выделены повторно на съемных ортодонтических приспособлениях (19% случаев) и на зубных щетках (11% случаев). Авторы делают вывод о том, что упомянутые предметы, вероятно, могут быть источником реинфекции у некоторых больных;

- нарушение колонизационной резистентности. Представители сапрофитной микрофлоры глотки α-стрептококки

защищают последнюю от колонизации БГСА. Показано, что после курса антибиотикотерапии у больных, ротоглотку которых колонизировали α-стрептококками (в виде орального спрея), отмечалась более низкая частота рецидивов БГСА-тонзиллита, чем в контрольной группе (2 и 23% соответственно). Следовательно, бактерицидное действие пенициллина на α-гемолитические стрептококки может нарушить этот протективный механизм;

- носительство БГСА. Увеличивающееся число неудач пенициллинотерапии может быть отражением нарастания в популяции носителей БГСА — лиц, у которых ротоглотка колонизирована А-стрептококками, но клинические симптомы инфекции отсутствуют. В одном исследовании частота БГСА-носительства среди здоровых детей составляла 2,5%, среди детей с инфекциями верхних дыхательных путей предположительно вирусной этиологии — 4,4%, среди детей с инфекцией верхних дыхательных путей с верифицированной вирусной этиологией — 6,9%;

- феномен интернализации. В ряде исследований показано, что БГСА, являющиеся по сути внесклеточными патогенами, могут проникать внутрь эпителиальных клеток слизистой оболочки дыхательных путей и таким образом быть защищенными от действия β-лактамов антибиотиков.

Препараты пенициллинового ряда остаются средствами выбора при лечении острых форм БГСА-тонзиллита. Оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов представляется амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по фармакокинетическим характеристикам, отличаясь большей биодоступностью (95; 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17; 22 и 80% соответственно).

! К несомненным достоинствам следует отнести наличие амоксициллина в диспергируемой лекарственной форме — Солютаб (Флемоксин Солютаб, «Астеллас Фарма»), обладающей благоприятными фармакокинетическими свойствами (высокая биодоступность, равномерное нарастание концентрации действующего вещества в крови), минимальным воздействием на микрофлору кишечника и, следовательно, более редкими диспепсическими расстройствами. Не менее важным представляется удобство в применении данной лекарственной формы (проглатывание целиком, разжевывание или предварительное растворение в воде), что повышает исполнительность пациентов при соблюдении схемы лечения.

Назначение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным из-за неудовлетворительных фармакокинетических характеристик препарата (в первую очередь из-за его низкой биодоступности).

Применение феноксиметилпенициллина представляется оправданным только у больных младшего возраста, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую приверженность к лечению, контролируруемую родителями, чего нельзя сказать о подростках.

Назначение однократной инъекции бензатин-пенициллина целесообразно в следующих ситуациях:

- низкая исполнительность больных;
- ОРЛ и/или хроническая ревматическая болезнь сердца в анамнезе у ближайших родственников;
- неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности);
- вспышки БГСА-инфекции в организованных коллективах;
- невозможность перорального приема.

При непереносимости β-лактамов антибиотиков целесообразно назначение макролидов (джозамицин, спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, mideкамицин), противострептококковая активность которых сопоставима с таковой 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 чаще других макролидов вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

В конце XX в. из Японии и ряда стран Европы начали поступать сообщения о нарастании резистентности БГСА к эритромицину и другим макролидам. Сегодня приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину широко распространена и в отдельных европейских регионах превышает 40%.

Имеются сообщения о высокой эффективности 5-дневных курсов кларитромицина, цефуросима, цефиксима и других антибиотиков при лечении БГСА-тонзиллита у детей и взрослых. Однако результаты этих исследований не получили официального признания со стороны контролируемых организаций и, по мнению экспертов, должны быть подтверждены в ходе дальнейших крупномасштабных исследований с тщательной микробиологической верификацией и серологическим типированием выделенных БГСА-штаммов.

Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при БГСА-тонзиллите только в случае непереносимости как β-лактамов, так и макролидов. Широкое применение этих препаратов при указанной нозологии не рекомендуется. Известно, что при частом назначении оральных пенициллинов чувствительность к ним зеленящих стрептококков, локализующихся в ротовой полости, существенно снижается. Среди таких пациентов достаточно больных (в том числе оперированных по поводу ревматических пороков сердца), у которых выполнено протезирование клапана (-ов) сердца или его (их) реконструкция с применением протезного материала. Поэтому у данной категории пациентов линкозамиды рассматриваются как препараты первого ряда для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении различных стоматологических манипуляций.

Как уже указывалось, при наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими β-лактамазы, достаточно высока. В этих случаях целесообразно проведение курса лечения ингибитор-защищенными пенициллинами (амоксциллин/клавуланат) или оральными цефалоспоридами II поколения (цефуросимаксетил), а при непереносимости β-лактамов антибиотиков – линкозамидами. Указанные антибиотики также рассматриваются как препараты второго ряда для случаев безуспешной пенициллинотерапии острого БГСА-тонзиллита (что чаще встречается при использовании феноксиметилпенициллина). В ходе сравнительного фармакокинетического исследования выявлено важное преимущество диспергируемой лекарственной формы амоксициллин/клавуланата (Флемоклав Солютаб) перед стандартным таблетированным препаратом, заключающееся в значительном снижении (почти в 2 раза) вариабельности концентраций клавулановой

кислоты в сыворотке крови, что должно способствовать повышению эффективности и улучшению переносимости лечения. Показано, что при назначении Флемоклава Солютаб существенно снижается частота диареи, которая при применении обычных форм амоксициллина/клавуланата достигает 23,3%. Универсальной схемы, обеспечивающей 100% элиминацию БГСА из носоглотки, в мировой клинической практике нет.

Применение тетрациклинов, сульфаниламидов, котримоксазола (бисептола) и хлорамфеникола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано из-за высокой частоты резистентности и, следовательно, низкой эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пefлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) также необоснованно по причине их низкой природной противострептококковой активности. Хотя появившиеся в последние годы новые антибактериальные средства существенно

расширили возможности антимикробной терапии БГСА-тонзиллита, они не решили данную проблему полностью. В связи с этим многие исследователи возлагают большие надежды на вакцину, содержащую эпитопы М-протеинов высоковирулентных БГСА-штаммов, не вступающих в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Недавно опубликованы первые данные клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых ревматогенных штаммов БГСА, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе

вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит.

Эти результаты вселяют определенный оптимизм, но возникает как минимум один вопрос: не приведет ли вызванная вакциной активация иммунной системы пациента к первичной или повторной атаке ОРЛ? Ответ, по всей вероятности, должен быть получен в дальнейших крупномасштабных проспективных исследованиях.

В дальнейшем применение такой вакцины, в частности в рамках первичной профилактики ОРЛ, было бы целесообразно в первую очередь у лиц с генетическими маркерами, указывающими на предрасположенность к заболеванию. Это – амбициозная цель, но она не находится вне пределов нашей досягаемости.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

«Современная ревматология», № 1, 2011 г.

3



ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®

амоксициллин 125 мг, 250 мг, 500 мг



- Препарат выбора при неосложненных инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов у детей¹
- Обладает высокой активностью в отношении ключевых возбудителей респираторных инфекций (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*)^{2,3,4}
- Обеспечивает самую высокую биодоступность среди твердых лекарственных форм амоксициллина (93%), сопоставимую с инъекциями⁵
- Благодаря низкой «остаточной» концентрации, в 4 раза меньше, чем амоксициллин в капсулах, воздействует на нормальную микрофлору кишечника⁵
- Разрешен к применению с первых дней жизни

1. Баранов А. А. и соавт. КМАХ 2007; 9: 199–210.
2. Козлов Р. С. и соавт. КМАХ 2006; 8: 33–47.
3. Козлов Р. С. и соавт. КМАХ 2005; 7: 154–166.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л. С. и соавт., Смоленск: МАКМАХ, 2007.
5. Богомыльский М. Р. и соавт. Лечащий врач 2000; 1: 4–8.

astellas
Свет, ведущий к жизни