

Ю.В. Марушко, д.м.н., професор, **Н.С. Бойко**, к.м.н., **О.С. Мовчан**, **О.В. Лисовець**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; **Т.В. Марушко**, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Лікування гострого тонзилофарингіту, викликаного β-гемолітичним стрептококом групи А, у дітей

У практичній роботі лікаря-педіатра важливою є диференціація захворювань на β-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА)-тонзилофарингіт та неБГСА-тонзилофарингіт. Такий підхід дозволить зважено підійти до вирішення питання про необхідність призначення антибіотикотерапії.

У цьому плані велика увага приділяється методам, за допомогою яких можна розпізнати БГСА- та неБГСА-тонзилофарингіт. Згідно з рекомендаціями Американського товариства з інфекційних захворювань щодо діагностики та лікування фарингіту, викликаного стрептококом групи А (2012), врахування лише клінічних ознак недостатньо для диференціального діагнозу гострого тонзилофарингіту, окрім випадків наявності чітких проявів вірусної інфекції [5].

Загалом, низьку чутливість клінічних ознак можна пояснити спільними симптомами, які характерні для трьох основних клінічно значимих інфекційних захворювань: аденовірусної інфекції, БГСА-тонзилофарингіту та інфекційного мононуклеозу.

Бактеріологічне дослідження мазка зі слизової оболонки мигдаликів та задньої стінки глотки є золотим стандартом діагностики БГСА-тонзилофарингіту, проте термін виконання дослідження становить 5-7 днів та уповільнює призначення антибіотикотерапії. При цьому доведеним є той факт, що використання антибактеріальних препаратів до 9-го дня від початку БГСА-тонзилофарингіту дає можливість провести належну профілактику гострої ревматичної лихоманки та гострого постстрептококового гломерулонефриту [2].

Сьогодні за кордоном увійшли в медичну практику експрес-тести на визначення антигенів стрептококу. Так, в основі імунохроматографічної експрес-методики (ІЕМ) лежить дослідження мазка з тонзилофарингеальної ділянки на наявність специфічних антигенів БГСА. Чутливість ІЕМ становить 96,8%, специфічність – 94,7%. Позитивні результати дослідження у дітей не вимагають бактеріологічного підтвердження, тоді як негативні повинні бути підтверджені культуральним виключенням БГСА-етіології [7]. Таким чином, ІЕМ дозволяє швидко класифікувати у дітей випадки ангіни на БГСА- та неБГСА-тонзилофарингіт, невідкладно вирішити питання про призначення антибіотикотерапії.

Згідно з рекомендаціями Американського товариства з інфекційних захворювань щодо діагностики та лікування фарингіту, спричиненого стрептококом групи А (2012), для терапії гострого БГСА-тонзилофарингіту в якості першої лінії використовують пеніцилін або амоксицилін, у випадках алергії на пеніциліни – цефалексин, цефадроксил, кліндаміцин, азитроміцин чи кларитроміцин. Серед усіх перерахованих антибактеріальних препаратів безумовно перевагу стосовно зручності курсу терапії у дітей має азитроміцин. Тривалентність застосування цього антибіотика при гострому БГСА-тонзилофарингіті становить 5 днів 1 раз на день, тоді як всі інші антибактеріальні препарати призначаються курсом на 10 днів переважно у 2-3 прийоми на добу [7]. Ця особливість азитроміцину позитивно впливає на комплаєнс пацієнтів та їхніх батьків, саме тому його широко застосовують лікарі-педіатри в лікуванні у дітей гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) бактеріальної етіології.

Механізм дії азитроміцину пов'язаний із впливом на функцію бактеріальних рибосом. Згідно з даними Togami і соавт. (2012),

діюча речовина зв'язується з 50S-субодиницею рибосом, таким чином пригнічуючи біосинтез білків патогенних штамів мікроорганізмів; при цьому сповільнюються реакції транслокації, транспептидації, у результаті чого порушується процес формування та нарощування пептидного ланцюга, обумовлюючи бактеріостатичний ефект [8].

Азитроміцин характеризується високою активністю по відношенню до хламідій і мікоплазм, до нього чутливі БГСА, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus spp.*, *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Brucella melitensis*, *H. pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Gardnerella vaginalis*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Legionella spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes* та *Treponema pallidum* [3].

Що стосується використання азитроміцину для лікування гострих БГСА-тонзилофарингітів у дітей, то безперечною перевагою цього антибіотика є наявність його високої концентрації саме в лімфоїдній тканині, у тому числі в кільці Пирогова-Вальдесера. Так, згідно з проведеними дослідженнями, у дітей, які отримали 3-денний курс азитроміцину з приводу респіраторної інфекції, концентрація препарату в мигдаликах та аденоїдах через 4 дні після завершення лікування у понад 900 разів перевищувала таку в сироватці крові. При цьому у пацієнтів із гострим та хронічним тонзилітом упродовж 7 днів після припинення прийому азитроміцину зберігалася висока концентрація препарату в тканині глоткових мигдаликів [3].

Клінічну та бактеріологічну ефективність азитроміцину за наявності БГСА-тонзилофарингіту у дітей засвідчили результати рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень. Зокрема, під час порівняння частоти бактеріологічно доведеної ерадикації збудника при використанні азитроміцину та феноксиметилпеніциліну у 672 дітей із БГСА-тонзилітом на 14-й день від початку захворювання вона становила 95 проти 73% випадків відповідно. При цьому клінічно видужання було констатовано у 98 проти 84% випадках відповідно [4]. Таким чином, відповідно до даних щодо частоти ерадикації збудника, азитроміцин випереджає та є більш клінічно ефективним у дітей із гострим БГСА-тонзилітом у порівнянні з такими показниками феноксиметилпеніциліну. Загалом, у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях було виявлено високу клінічну (97-99%) і бактеріологічну (91-98%) ефективність препарату під час лікування гострого тонзилофарингіту у дітей (Т. О'Doherty et al., 1996; Н. Aronovitz et al., 1996).

Крім того, за даними бактеріологічного дослідження етіології гострих тонзилітів у дітей, близько 3-15% випадків захворювання викликають представники атипичної мікрофлори *Mycoplasma pneumoniae* та *Clamydophila pneumoniae*, які є нечутливими до використання антибактеріальних препаратів пеніцилінового ряду [2]. У цих випадках макроліди, зокрема азитроміцин, є антибіотиками вибору.

У педіатричній практиці питання безпечності використання медикаментів є не менш важливим, ніж їх ефективність. Частота й тяжкість побічних ефектів внаслідок використання будь-якого препарату є вагомими аргументами під час вирішення лікарем-педіатром питання щодо співвідношення користі/шкоди від терапії лікарським засобом та враховується при виборі доцільності його призначення. За даними переважної кількості досліджень, частота побічних реакцій на тлі прийому азитроміцину становить <9%. У більшості випадків відзначаються помірні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, нудота, блювання, діарея тощо), що, як правило, не вимагають відміни препарату. Украй рідко спостерігаються реакції з боку нервової системи (головний біль, запаморочення, сонливість та ін.), зміни лабораторних показників (рівня печінкових ферментів тощо), алергічні реакції (шкірний висип, набряк Квінке та ін.), розвиток вагінального кандидозу та гострого інтерстиціального нефриту [8]. Згідно з даними Lakos і соавт. (2012), при використанні азитроміцину для лікування ГРЗ бактеріальної етіології у дітей, побічні явища були поодинокими та включали діарею, блювання та абдомінальний біль, відповідно, у 5,8; 3,8 та 2,6% випадків [6].

Таким чином, спираючись на аналіз результатів досліджень різних авторів, можна стверджувати, що азитроміцин є клінічно та бактеріологічно високоефективним препаратом при гострих тонзилофарингітах бактеріальної етіології у дітей. Згідно з визначеним спектром дії, цей антибіотик перебиває також атипичні збудники тонзилофарингітів, такі як *M. pneumoniae* та *S. pneumoniae*. При цьому використання азитроміцину у дітей має добрий профіль безпеки та асоціюється лише з поодинокими випадками побічних ефектів, в основному з боку шлунково-кишкового тракту.

Одним із препаратів азитроміцину на фармацевтичному ринку України є препарат Ормакс. Цей лікарський засіб випускають у формі суспензії (100 мг/5 мл та 200 мг/5 мл) і капсул (по 250 мг). Показаннями до призначення Ормаксу, згідно з інструкцією

щодо використання, є інфекції ЛОР-органів (бактеріальні тонзиліти/фарингіти, синусити, середні отити), інфекції дихальних шляхів (бронхіти бактеріальної етіології, негоспітальна пневмонія), інфекції шкіри та м'яких тканин, хвороба Лайма. При більшості інфекцій препарат використовують у дозі 10 мг/кг 1 раз на добу, дітям із масою тіла ≥45 кг – 500 мг на добу. Курс лікування становить 3 дні.

Під час вивчення вітчизняних джерел ми знайшли лише поодинокі дані щодо частоти БГСА як етіологічного чинника гострих тонзилофарингітів у дітей – згідно зі швидким визначенням наявності антигенів стрептококу в мазках із тонзилофарингеальної ділянки. Крім того, нами знайдено обмаль вітчизняних публікацій щодо ефективності ерадикації БГСА за допомогою азитроміцину за даними експрес-тесту на наявність стрептококових антигенів.

Зважаючи на приведені вище дані, метою нашої роботи стало визначення частоти БГСА-тонзилофарингіту серед усіх випадків гострих тонзилофарингітів у дітей та дослідження ефективності азитроміцину для ерадикації БГСА за допомогою ІЕМ.

Матеріали та методи

У нашому дослідженні взяли участь 74 дитини віком від 5 до 16 років (середній вік становив 9,1±0,6 року) із гострим тонзилофарингітом. У всіх дітей проводили збір скарі, фізикальне обстеження, загальний аналіз крові, бактеріологічне дослідження мазку з тонзилофарингеальної ділянки на наявність *Streptococcus pyogenes*, експрес-визначення антигенів БГСА в мазку з мигдаликів та задньої стінки глотки за допомогою системи ІЕМ (Стрептатест). Дітям із підтвердженим БГСА-тонзилофарингітом (позитивний результат при застосуванні ІЕМ) призначали азитроміцин (Ормакс) у дозі 10 мг/кг/добу при масі тіла ≤45 кг, 500 мг/добу пацієнтам із масою тіла ≥45 кг. Курс лікування становив 5 днів. Після закінчення курсу антибіотикотерапії всім дітям повторно проводили клініко-лабораторне обстеження та визначали наявність антигенів БГСА в мазку з тонзилофарингеальної ділянки.

Результати та обговорення

Під час аналізу отриманих даних було встановлено, що у 51 (68,9%) дитини результати ІЕМ виявилися негативними, тоді як у 23 (31,1%) дітей гострий тонзилофарингіт мав стрептококову етіологію. При цьому достовірно відрізнити БГСА- від неБГСА-тонзилофарингіту на основі показників клініко-лабораторного обстеження було неможливо. Так, у всіх випадках стрептококового тонзилофарингіту були наявні ексудат на мигдаликах гнійного характеру, лейкоцитоз, зсув формули крові вліво, підвищення ШОЕ. Проте такі ж ознаки були виявлені, відповідно, у 32,2%, 32,2% та 51,6% дітей з неБГСА-тонзилофарингітом. Ринорея/закладеність носа та кашель мали місце у всіх пацієнтів із неБГСА-тонзилофарингітом. Відносно специфічними для неБГСА-тонзилофарингіту були клінічні показники кон'юнктивіту, лімфоцитозу в загальному аналізі крові, оскільки наведені ознаки не зустрічалися при гострому стрептококовому тонзилофарингіті. Стосовно останнього, специфічною клінічною ознакою була наявність крововиливів у слизову піднебіння, яка не траплялася при неБГСА-тонзилофарингіті, проте при стрептококовій етіології захворювання зустрічалася лише в 19,6% випадків.

Усім хворим було призначено напівпостільний режим до нормалізації температури тіла, тепле пиття у великій кількості. При лихоманці >38,5°C із жарознижувальною метою та задля зменшення вираженого болю в горлі з утрудненням ковтання застосовували парацетамол у разовій дозі 15 мг/кг або ібупрофен у дозі 10 мг/кг. Хворим із неБГСА-тонзилофарингітом було призначено противірусні засоби системного застосування. Азитроміцин використовували у 23 дітей із БГСА-тонзилофарингітом. У цих пацієнтів відзначалася швидка позитивна динаміка основних проявів захворювання на тлі антибіотикотерапії. Так, уже на 3-4-ту добу лікування у всіх хворих зникли лихоманка, прояви загальної токсикаційного синдрому та біль у горлі без застосування парацетамолу або ібупрофену. Через 5 днів терапії азитроміцином гнійний ексудат на мигдаликах був відсутній у всіх пацієнтів з БГСА-тонзилофарингітом. При цьому збільшення мигдаликів на 5-й день лікування залишалося у всіх дітей, що було розцінено як залишкові явища тонзиліту. Гіперемія слизової оболонки ротоглотки та піднебінних мигдаликів була наявною у 9 (39,1%) дітей після курсу антибіотикотерапії. У всіх хворих після закінчення прийому азитроміцину були відсутні зміни в загальному аналізі крові. Серед побічних ефектів антибактеріальної терапії азитроміцином нами було відмічено біль у животі у одного пацієнта.

Повторне проведення швидкого тесту на наявність антигенів БГСА в мазку з мигдаликів та задньої стінки глотки за допомогою ІЕМ через 6-8 днів антибіотикотерапії показало відсутність антигенів збудника у 21 (91,3%) із 23 дітей, що вказувало на ерадикацію *S. pyogenes* у цих хворих. За відсутності ерадикації (у 2 дітей) призначали антибактеріальні препарати інших груп.

Таким чином, призначення азитроміцину (Ормаксу) дітям із гострим тонзилофарингітом стрептококової етіології упродовж 5 днів у дозі 10 мг/кг/добу дозволяє досягти клініко-лабораторних ознак покращення стану пацієнтів, провести ерадикацію БГСА у 91,3% випадках при задовільному профілі безпеки застосування препарату у дітей.

Висновки

1. У практиці лікарів-педіатрів при вирішенні питання призначення антибіотикотерапії гострого тонзилофарингіту у дітей ключовим є відокремлення випадків стрептококової етіології захворювання від нестрептококової.

2. Призначення азитроміцину протягом 5 днів дозволяє швидко досягти клініко-лабораторного покращення перебігу гострого тонзилофарингіту, викликаного β-гемолітичним стрептококом групи А; провести ерадикацію збудника у 91,3% випадків при задовільному профілі безпеки застосування препарату у дітей.

ОРМАКС
азитроміцин

АЗИТРОМИЦИН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ ЛОР-ОРГАНІВ І ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

- ПРОСТА СХЕМА ЛІКУВАННЯ* СПРИЯЄ ДОТРИМАННО РЕЖИМУ ЛІКУВАННЯ*
- ЗРУСЛИВА ІНСТРУКЦІЯ З ПРИГОТУВАННЯ СУСПЕНЗІЇ
- НЕ МІСТИТЬ БАРВНИКІВ* ТА МАЄ ПРИСМІЙНИЙ КИСЛО-СОЛОДКИЙ СМАК*

ОРИГІНАЛЬНА ЯКІСТЬ

Масло не 2 капсули (250 мг) 1 раз на день 3 дні. Паралельно для покращення ефективності на 10-й день після 3-го дня лікування.

Інструкція для медичного застосування препарату Ормакс

СЕРПІО