

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОВ У ДЕТЕЙ



Автори: [Больбот Ю.К.](#) — ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Рубрики: [Педиатрия/Неонатология](#)

Розділи: [Довідник фахівця](#)

Версія для друку

Резюме

В последние годы наблюдается тенденция к снижению эффективности лечения острых тонзиллофарингитов у детей антибиотиками группы пенициллинов. Это связано с изменившейся этиологией заболевания: в генезе острого тонзиллофарингита участвуют ассоциации β -гемолитического стрептококка с грамотрицательной и грамположительной микрофлорой. Использование в терапии цефалоспоринов II генерации значительно повышает эффективность терапии и снижает риск развития осложнений.

В останні роки спостерігається тенденція до зниження ефективності лікування гострих тонзилофарингітів у дітей антибіотиками групи пеніцилінів. Це пов'язано зі зміною етіології захворювання: в генезі гострого тонзилофарингіту беруть участь асоціації β -гемолітичного стрептококу з грамнегативною і грампозитивною мікрофлорою. Використання в терапії цефалоспоринів II генерації значимо підвищує ефективність терапії та знижує ризик розвитку ускладнень.

In recent years, a trend for reduced efficacy of treatment for acute tonsillopharyngitis with antibiotics of penicillin group in children has been observed. This is due to the changes in the etiology of the disease: in the genesis of acute tonsillopharyngitis, associations of β -hemolytic streptococcus with Gram-negative and Gram-positive microflora are involved. The use of II generation cephalosporins significantly improves the efficacy of therapy and reduces the risk of complications.

Ключові слова

тонзиллофарингит, дети, антибиотики.

тонзилофарингіт, діти, антибіотики.

tonsillopharyngitis, children, antibiotics.

Статья опубликована на с. 81-85

Острый тонзиллофарингит — заболевание, характеризующееся острым воспалительным процессом в лимфоидных образованиях глоточного кольца, чаще в небных миндалинах (ангина), сопровождающееся выраженным общим токсическим синдромом и риском развития осложнений. Термин «тонзиллофарингит», согласно Международной классификации болезней, заменил ранее бытующие в отечественной медицине термины «тонзиллит» и «фарингит».

Следует особо подчеркнуть, что острый тонзиллофарингит, особенно его рецидивирующее течение, опасен для ребенка риском развития осложнений, таких как острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит, — заболеваний, во многом определяющих здоровье переболевших детей.

Наиболее значимым бактериальным возбудителем острого тонзиллофарингита является β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА) [1]. Реже острый тонзиллофарингит вызывают вирусы, например вирус Эпштейна — Барр, аденовирусы, стрептококки групп С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheria* (дифтерия), анаэробы и спирохеты (ангина Симановского — Плаута — Венсана). Многие авторы отмечают в последние годы значимость в генезе тонзиллофарингитов ассоциаций БГСА с другой, как грамотрицательной, так и грамположительной флорой [2, 3].

БГСА передается воздушно-капельным путем. Источниками инфекции являются больные и, реже, бессимптомные носители пиогенного стрептококка. Вероятность заражения увеличивается при высокой степени обсемененности и тесном контакте с больным. Вспышки острого БГСА-тонзиллита чаще встречаются в организованных коллективах (в детских дошкольных учреждениях, школах, воинских частях и т.д.). Поражаются преимущественно дети от 5 до 15 лет, а также лица молодого трудоспособного возраста. Вместе с тем в последние годы на фоне роста числа госпитализаций детей, больных острым тонзиллофарингитом, наблюдается изменение возрастных характеристик заболевших. Если в 80–90-е годы прошлого столетия ангиной болели преимущественно дети школьного возраста, причем в основном старшеклассники, то в настоящее время отмечено увеличение доли больных детей первых трех лет жизни. В предыдущие годы развитие тонзиллофарингита у детей раннего возраста было почти казуистическим явлением, особенно на первом году жизни. Согласно же данным российских авторов, дети с острым тонзиллофарингитом в возрасте до трех лет составили 45 % госпитализированных в стационар, включая 9 % детей до года [4]. Наибольшая заболеваемость отмечается в зимне-весенний период.

По характеру гемолиза в кровяном агаре стрептококки классифицируют на альфа, бета и гамма. Альфа- (зеленящие) и гамма-стрептококки не лизируют эритроциты, называются негемолитическими и не являются патогенными для человека. Они широко представлены в нормальной микрофлоре ротовой полости (оральные) и толстом кишечнике (энтерококки). Бета-гемолитические стрептококки, являющиеся в большинстве случаев причиной развития острого тонзиллофарингита, относятся к пиогенным, т.е. болезнетворным. Последние редко выделяются у здоровых детей и являются потенциальной угрозой для хозяина. Чрезвычайная распространенность БГСА как респираторного патогена, множество его серотипов, строго типоспецифическое формирование постинфекционного иммунитета и легкость передачи предопределяют тотальную распространенность и опасность стрептококковых инфекций у детей, особенно в организованных коллективах [5].

Иммунитет человека к стрептококковым инфекциям связан с антителами к М-протеину (антигену). Выделяют более 80 серотипов БГСА по М-протеину, при этом антибактериальный иммунитет носит узкий типоспецифический характер. На каждый М-серотип вырабатываются свои агглютинины, преципитины, комплементсвязывающие антитела, что делает возможными реинфекции, т.е. повторные заболевания в результате заражения новыми серотипами.

Высокая частота заболевания, контагиозность инфекции, большие трудопотери, влекущие за собой экономический ущерб, возможность развития серьезных осложнений — все это свидетельствует о том, что проблема БГСА-тонзиллита по-прежнему стоит достаточно остро как в научном, так и в практическом аспекте.

Инкубационный период при остром БГСА-тонзиллофарингите составляет от нескольких часов до 2–4 дней. Для заболевания характерны острое начало с повышением температуры до 37,5–39 °С, жалобы детей на озноб, головную боль, общее недомогание, боли в горле, усиливающиеся при глотании; нередко артралгии и миалгии. Нередко наблюдаются тошнота, рвота, боли в животе. Развернутая клиническая картина наблюдается, как правило, на вторые сутки с момента начала заболевания, когда общие симптомы достигают максимальной выраженности. При осмотре выявляется покраснение небных дужек, язычка, задней стенки глотки. Миндалины гиперемированы, отечны, часто с гнойным налетом желтовато-белого цвета. Налет рыхлый, пористый, легко удаляется шпателем с поверхности миндалин без кровотокащего дефекта. У всех больных отмечаются уплотнение, увеличение и болезненность при пальпации шейных лимфатических узлов на уровне угла нижней челюсти (регионарный лимфаденит). В анализах крови — лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ (иногда до 40–50 мм/ч), появление С-реактивного белка. Длительность периода разгара (без лечения) составляет примерно 5–7 дней. В дальнейшем при отсутствии осложнений основные клинические проявления болезни (лихорадка, симптомы интоксикации, воспалительные изменения в миндалинах) быстро исчезают, нормализуется картина периферической крови. Симптомы регионарного лимфаденита могут сохраняться до 10–12 дней.

Диагноз БГСА-тонзиллофарингита подтверждается микробиологическим исследованием мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. Чувствительность метода достигает 90 %, а

специфичность — 95–99 %, хотя он не позволяет дифференцировать активную инфекцию и БГСА-носительство.

Диагностика острого тонзиллофарингита несложна, но установление его этиологической причины (а значит, назначение адекватной этиотропной терапии) на основании только клинических признаков нередко представляет собой достаточно трудную задачу даже для опытных врачей. В клинической практике чаще проводится дифференциальная диагностика именно БГСА-тонзиллофарингита:

— наличие респираторных симптомов (кашля, ринита, охриплости голоса и др.), а также сопутствующие конъюнктивит, стоматит или диарея указывают на вирусную этиологию острого тонзиллита;

— ангинозная форма инфекционного мононуклеоза, как правило, начинается с распространенного поражения лимфатических узлов (шейных, затылочных, подмышечных, абдоминальных, паховых), симптоматика тонзиллита развивается на 3–5-й день болезни, при исследовании периферической крови выявляется лейкоцитоз с преобладанием мононуклеаров (до 60–80 %);

— в отличие от скарлатины для острого БГСА-тонзиллофарингита не характерны какие-либо виды высыпаний на коже и слизистых;

— при локализованной дифтерии ротоглотки налет с миндалин снимается с трудом, не растирается на предметном стекле, не растворяется в воде, а медленно оседает на дно сосуда; после удаления налета отмечается кровоточивость подлежащих тканей;

— ангина Симановского — Плаута — Венсана характеризуется слабовыраженными признаками общей интоксикации и явлениями одностороннего язвенно-некротического тонзиллита, при этом возможно распространение некротического процесса на мягкое и твердое небо, десны, заднюю стенку глотки и гортань.

Поскольку при БГСА-тонзиллофарингите возможно излечение с полным выздоровлением (даже при отсутствии лечения) без каких-либо осложнений, у некоторых врачей существуют сомнения в необходимости тщательной курации таких больных. Совершенно необоснованно отдается предпочтение местному лечению (полосканиям, ингаляциям и др.) в ущерб системной антибиотикотерапии. Подобный подход ни в коей мере не оправдывает себя и может привести к весьма печальным для больного последствиям.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что в конце XX столетия произошли существенные изменения в эпидемиологии БГСА-инфекций верхних дыхательных путей и, что особенно важно, их осложнений, — обусловленные возрождением высоковирулентных А-стрептококковых штаммов. Так, в середине —1980-х годов в США, стране с наиболее благополучными медико-статистическими показателями, разразилась вспышка острой ревматической лихорадки (ОРЛ), сначала среди солдат-новобранцев на военной базе в Сан-Диего (Калифорния), а чуть позже — среди детей в континентальных штатах (Юта, Огайо, Пенсильвания). Причем в большинстве случаев заболевали дети из семей, годовой достаток в которых превышал средний по стране (то есть имеющих отдельное жилище, полноценное питание, возможность своевременного получения квалифицированной медицинской помощи). Примечательно, что диагноз ОРЛ в большинстве случаев был поставлен с опозданием. Более того, в половине случаев развитие острой ревматической лихорадки было обусловлено БГСА-тонзиллофарингитом, протекавшим со стертым клиническим симптомокомплексом (удовлетворительное общее состояние, температура тела нормальная или субфебрильная, незначительные боли в горле при глотании и чувство першения в глотке, исчезающее через 1–2 дня). Поэтому большинству больных лечение проводилось без применения антибиотиков.

На фоне успокоенности медиков результаты исследований глоточного биоценоза, выполненных в пораженных ОРЛ популяциях в конце 1980-х годов, свидетельствуют о существовании ревматогенных БГСА-штаммов, обладающих рядом определенных свойств. Среди них особое значение имеет наличие в молекулах М-протеина эпитопов, перекрестно реагирующих с различными тканями макроорганизма-хозяина: миозином, синовией, мозгом, сарколеммальной мембраной. Указанные данные подкрепляют концепцию молекулярной мимикрии как основного патогенетического механизма реализации стрептококковой инфекции в ОРЛ за счет того, что образующиеся в ответ на антигены стрептококка антитела реагируют с аутоантигенами хозяина. С другой стороны, М-протеин обладает свойствами суперантигена, индуцирующего эффект аутоиммунитета. Приобретенный аутоиммунный ответ может быть, в свою очередь, усилен последующим инфицированием ревматогенными штаммами, содержащими перекрестно-реактивные эпитопы.

А в начале 1990-х годов из США и ряда стран Западной Европы стали поступать сообщения о чрезвычайно тяжелой инвазивной БГСА-инфекции, протекающей с гипотензией, коагулопатией и полиорганной функциональной недостаточностью. Для обозначения этого состояния был предложен термин «синдром стрептококкового токсического шока», по аналогии со стафилококковым токсическим шоком. И хотя основными входными воротами для этой угрожающей жизни БГСА-инфекции служили кожа и мягкие ткани,

в 10–20 % случаев заболевание ассоциировалось с первичным очагом, локализующимся в лимфоидных структурах носоглотки.

Таким образом, обязательность антибиотикотерапии БГСА-тонзиллофарингита (в том числе его малосимптомных форм) не вызывает сомнений. В систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества (2013 г.), в который вошли десятки исследований (начиная с 1951 г.), было показано, что назначение антибиотиков при боли в горле существенно снижает вероятность осложнений — как поздних негнойных (острая ревматическая лихорадка), так и ранних гнойных (средний отит, синусит, паратонзиллярный абсцесс) [6].

Следует отметить, что существует еще целый ряд актуальных проблем антибактериальной терапии при тонзиллофарингитах у детей, которые требуют обсуждения. Эти проблемы связаны с выбором антибактериального препарата и режима его применения.

В течение десятков лет пенициллины являлись препаратами первого выбора в лечении острого бактериального тонзиллита, т.к. стрептококки, в том числе БГСА, не способны продуцировать β-лактамазы. Кроме того, БГСА не обладает и другими механизмами резистентности к β-лактамам антибиотикам. До настоящего времени в мире не выделено ни одного штамма БГСА, резистентного к пенициллинам, цефалоспорином и карбапенемам. С учетом высокой стабильной активности пенициллинов, в т.ч. и амоксициллинов, в отношении БГСА эти антибиотики в течение многих лет рассматриваются как препараты выбора для лечения стрептококкового тонзиллофарингита в отечественных и зарубежных руководствах [7]. Однако в 80-х годах XX века была выявлена серьезная проблема — нарастающая частота клинической и микробиологической неэффективности пенициллинов и амоксициллинов при стрептококковом тонзиллофарингите [8]. Эрадикации БГСА не удается достичь у каждого четвертого пациента, окончившего первый курс лечения пенициллином, и более чем у 60 % — после повторной терапии пенициллином [9].

Среди причин неэффективности пенициллинов и аминопенициллинов, особенно при рецидивирующем тонзиллите, ведущей является присутствие в глубине лакун миндалин, носоглотки смешанной микрофлоры, от 70 до 95 % штаммов которой продуцируют бета-лактамазы [10]. Более того, опасно применять аминопенициллины при мононуклеозе (нередко трудно в первые дни от начала заболевания убедиться в этиологической значимости в генезе ангины вируса Эпштейна — Барр), вызывающем почти в 60 % кожные сыпи.

В качестве одной из возможных причин неэффективности аминопенициллинов при стрептококковом тонзиллофарингите рассматривается подавление ими α-гемолитических стрептококков, являющихся представителями нормальной микрофлоры ротоглотки и препятствующих колонизации БГСА [11].

Поэтому в последние годы особое внимание оториноларингологов и педиатров обращено к цефалоспорином, зарекомендовавшим себя как высокоэффективные средства при лечении БГСА-тонзиллофарингитов. Препараты данной группы устойчивы к действию многих β-лактамаз, они оказывают меньшее по сравнению с пенициллинами влияние на α-гемолитические стрептококки, что способствует более эффективной эрадикации БГСА [12].

Данные множества доказательных клинических исследований, проведенных на более чем 7000 пациентов и оценивавших эффективность различных цефалоспоринов при стрептококковом тонзиллофарингите у детей, были обобщены в метаанализе. В анализированных исследованиях сравнивался 10-дневный курс перорального цефалоспорином –1–3-го поколения и перорального аминопенициллина. Анализ результатов метаанализа свидетельствует, что цефалоспорином значительно превосходят аминопенициллины по клинической и микробиологической эффективности [13].

При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими β-лактамазы, достаточно высока. В этом случае целесообразно проведение курса лечения ингибиторзащищенными пенициллинами (амоксициллин/клавуланат) или оральными цефалоспорином II поколения (цефуроксим аксетил), в частности широко используемым в детском возрасте представителем цефуросимов — препаратом Зиннат.

Зиннат является оригинальным (брендовым) препаратом, что важно в характеристике его эффективности и безопасности. По данным сравнительных исследований, эффективность Зинната при тонзиллофарингитах достигает 97 % [14]. Зиннат активен против широкого спектра микроорганизмов: аэробных грамположительных (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и др. бета-гемолитические стрептококки, *Streptococcus* группы В, *Staphylococcus aureus*), аэробных грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, в т.ч. ампициллин-резистентные штаммы), *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*) и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Propionibacterium* spp.). Причем спектр действия препарата включает и те штаммы микроорганизмов, которые устойчивы к амоксициллином.

Особенностью Зинната является наличие в химической структуре оксим-группы, обеспечивающей устойчивость к действию β-лактамаз, что и обуславливает высокую эффективность в лечении инфекций,

вызываемых БГСА, пневмококками, гемофильной палочкой, моракселлой, стафилококками, причем независимо от того, вырабатывают они β -лактамазы или нет [15, 16].

Помимо высокой эффективности, препарат имеет хороший профиль безопасности, хорошо переносится пациентами и разрешен для применения с 3-месячного возраста. Также весьма важным является отсутствие отрицательного влияния Зинната на микробиоценоз кишечника, так как препарат поступает в кишечник в неактивной форме, гидролизуется в его слизистой оболочке и в виде цефуроксима включается в системный кровоток. Это значительно уменьшает риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, в том числе антибиотикоассоциированной диареи. Немаловажными являются и соотношение цены и качества, возможность оптимального дозирования (2 раза в день и доступность разных вариантов введения).

Детям в возрасте от 3 мес. до 12 лет Зиннат назначается по 10 мг/кг 2 раза в день, но не более 250 мг/сут в виде суспензии, содержащей 125 мг препарата в 5 мл. Тяжелое течение заболевания является основанием для увеличения дозы до 15 мг/кг 2 раза в сутки. Детям старше 12 лет и взрослым препарат назначается в дозе 250–500 мг (в зависимости от тяжести инфекции) в сутки в 2 приема в таблетках по 125 и 250 мг. При проведении ступенчатой терапии первый этап — внутривенное введение Зинацефа (обычно 2–3 суток) в дозе 30–100 мг/кг/сут (в зависимости от тяжести течения заболевания) в 3–4 инъекции (новорожденным детям — 30–100 мг/сут/кг в 2–3 инъекции, но следует помнить, что в первые дни жизни период полувыведения цефуроксима может быть в 3–5 раз больше, чем у взрослых). Взрослым — 750 мг 3 раза в сутки в/в, при тяжелом течении инфекции — 1,5 г 3 раза в сутки в/в (при необходимости можно вводить каждые 6 ч, максимально — до 3–6 г/сут). После улучшения состояния больной переводится на пероральный прием препарата. Длительность лечения острого тонзиллофарингита с использованием Зинната составляет десять дней.

Таким образом, в современных условиях вопросы своевременной и качественной диагностики и рациональной антибиотикотерапии острого тонзиллофарингита сохраняют свою актуальность. Участившиеся в последние годы случаи развития заболеваний, обусловленных ассоциациями БГСА с представителями как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры, резистентной к препаратам пенициллинового ряда, во многом объясняют неэффективность проводимой терапии, наблюдаемую у каждого четвертого ребенка. Использование в качестве лечения острого тонзиллофарингита у детей цефалоспоринов II генерации Зинната значительно улучшает результаты лечения заболевания и способствует предупреждению риска развития осложнений.