А.С. Дарманян

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Практическое применение современных методов диагностики стрептококковой инфекции в стационаре

Контактная информация:
Дарманян Анастасия Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр отделения диагностики и восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, **тел.:** (495) 967-14-21
Статья поступила: 14.04.2013 г., **принята к печати:** 30.09.2013 г.

Известно, что острые тонзиллиты в большинстве случаев обусловлены вирусной инфекцией. Лишь около 20% пациентов нуждаются в антибактериальной терапии, в том числе когда тонзиллит обусловлен β-гемолитическим стрептококком группы А. Этиологическая диагностика острых тонзиллитов крайне затруднительна на основании как клинической симптоматики, так и уровней маркеров бактериального воспаления, поэтому показанием для назначения системной антибактериальной терапии должен служить положительный результат культурального исследования материала с небных миндалин. Обоснованному подходу к лечению острых тонзиллитов помогает экспресс-тест для выявления β-гемолитического стрептококка группы А, который сравним по чувствительности и специфичности с культуральным методом исследования.
Ключевые слова: *острый тонзиллит, экспресс-тест, β-гемолитический стрептококк группы А, антибиотики.*
(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (5): 97–100)

В настоящее время ни для кого не секрет, что синдром острого тонзиллита у детей с лихорадкой и наложениями на небных миндалинах в большинстве случаев имеет вирусную этиологию и не требует системной антибактериальной терапии. Однако, около 20% тонзиллитов вызваны серьезным бактериальным возбудителем — β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) [1]. Недиагностированный и непролеченный стрептококковый тонзиллит чреват серьезными осложнениями, как гнойными (глоточные абсцессы различной локализации, гнойные лимфадениты), так и системными (острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый реактивный артрит, синдром стрептококкового токсического шока, синдром PANDAS, острый постстрептококковый гломерулонефрит). Эрадикация стрептококка после системной антибактериальной терапии позволяет избежать таких осложнений.

Известно, что по клиническим симптомам вирусные и стрептококковые тонзиллиты дифференцировать практически не представляется возможным. Лишь наличие катаральных явлений с большой долей вероятности может свидетельствовать о наличии респираторной вирусной инфекции, протекающей с тонзиллитом, а гепатоспленомегалия заставляет исключать инфекционный мононуклеоз. Соответственно, принять решение о целесообразности системного антибактериального лечения при первичном осмотре пациента становится практически невозможным. Также доказано, что повышение уровня маркеров бактериального воспаления (лейкоцитов, С-реактивного белка, прокальцитонина)

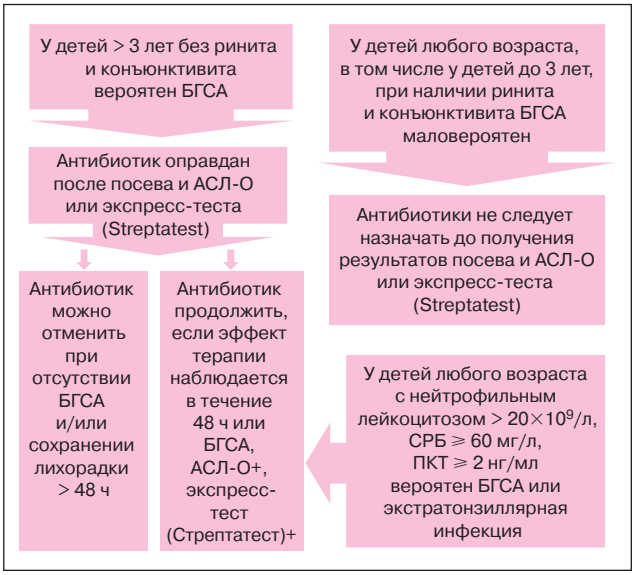
A.S. Darmanyan

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Practical Application of Modern Methods of Inpatient Streptococcal Infection Diagnostics

It is commonly known that acute tonsillites are in most cases caused by viral infections. Only ca. 20% of patients require antibacterial therapy, including cases of the group A β-hemolytic-streptococcus-caused tonsillites. Etiologic diagnostics of acute tonsillitis is extremely complicated in terms of both clinical symptoms and bacterial inflammation marker levels, which is why it is positive result of a cultural study of palatine tonsillar materials that should serve as an indication to prescription of systemic antibacterial therapy. Express test for detection of the group A β-hemolytic streptococcus, comparable to the cultural study method in terms of sensitivity and specificity, helps reasonable approach to the treatment of acute tonsillites.
Key words: *acute tonsillitis, express test, group A β-hemolytic streptococcus, antibiotics.*
(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (5): 97–100)

Рис. Алгоритм ведения детей с острым тонзиллитом



Примечание. БГСА — β-гемолитический стрептококк группы А, АСЛ-О — антистрептолизин–О, СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

также не является критерием бактериальной этиологии острого тонзиллита [2, 3]. Только бактериологическое исследование материала с небных миндалин и задней стенки глотки позволяет подтвердить или исключить наличие бактериальной инфекции, а соответственно, и определить необходимость или необоснованность назначения антибактериальной терапии.

К сожалению, на практике ситуация такова, что бактериологическое исследование для этиологической диагностики острых тонзиллитов выполняется непозволительно редко. Врачу легче сразу, при первичном осмотре, назначить антибиотик даже при отсутствии показаний к лечению, чем вызывать средний медицинский персонал для забора материала на исследование. К тому же у врача практически нет возможности узнать в лаборатории предварительные результаты посева, хотя *Streptococcus pyogenes* дает рост уже через 1 сутки, в реальности же бланк с результатом бактериологического исследования оказывается на столе врача в лучшем случае через 5–7 дней, что, конечно, неприемлемо при остром заболевании. Кроме того, не каждое медицинское учреждение имеет собственную микробиологическую лабораторию, что создает еще большие трудности с проведением исследования.

К тому же у клиницистов сложился некий стереотип, что наложения на небных миндалинах представляют собой гной, и само по себе их наличие является в лучшем случае показанием для назначения антибиотика, а в худшем — механического удаления налетов с миндалин, что на самом деле крайне опасно и противопоказано при остром заболевании. Этому отчасти способствует использование уже устаревшей классификации ангин, предложенной выдающимся отоларингологом И. Б. Солдатовым, подразделяющей ангины на катаральную, фолликулярную, лакунарную и язвенно-некротическую формы, что косвенно способствует представлению врача об этиологии тонзиллита. Сегодня мы обязаны пользоваться Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, которая рационально подразделяет острые тонзиллиты и фарингиты на стрептококковые и нестрептококковые. Поэтому для постановки диагноза врачу необходимо выяснить этиологию заболевания.

По статистике, культуральное исследование проводится крайне редко [4, 5]. И, как правило, происходит это по следующему сценарию. Наложения на небных миндалинах у лихорадящего ребенка дают основание врачу назначить антибактериальную терапию. На следующий день к пациенту приходит медицинская сестра, которая производит забор материала для анализа. Так как к моменту получения результатов бактериологического исследования пациент в подавляющем большинстве случаев уже выздоравливает, факт высева стрептококка или его отсутствие уже никого не интересует. Более того, результат исследования практически всегда оказывается отрицательным: во-первых, острые тонзиллиты в большинстве случаев имеют вирусную этиологию, поэтому стрептококк на миндалинах невозможно обнаружить и до назначения антибиотика; во-вторых, если же тонзиллит все-таки стрептококковый, то, учитывая его хорошую чувствительность к большинству противомикробных средств, одной дозы антибиотика, как правило, бывает достаточно для получения отрицательного результата микробиологического исследования.

Принимая во внимание трудности проведения культурального исследования, а также его достаточно высокую стоимость, широкую известность приобрели экспресс-тесты для выявления БГСА. Наиболее удобны в применении экспресс-тесты II поколения, механизм действия которых основан на экстракции группоспецифического карбогидратного антигена стрептококка группы А из стрептококков, находящихся в образце. В настоящее время помимо латекс-агглютинации разработаны новые технологии с выделением группы А стрептококк-специфической рРНК последовательности. На сегодняшний день чувствительность экспресс-тестов достигла 95%, а специфичность — почти 100% [6]. Главное преимущество тестов для экспресс-диагностики состоит в скорости получения результатов. А их компактность и простота выполнения позволяют выявить этиологию тонзиллита уже на приеме у врача или непосредственно у постели больного, что выгодно не только для пациента, которому в течение нескольких минут будет поставлен точный диагноз и назначена обоснованная антибактериальная или только симптоматическая терапия, но также и для имиджа врача. В настоящее время результаты экспресс-диагностики настолько достоверны, что не требуют контрольного бактериологического исследования.

В 2006–2009 гг. в отделении диагностики и восстановительного лечения (ОД и ВЛ) НЦЗД РАМН проводилась научная работа по выявлению оптимальных диагностических критериев и последующего этиотропного лечения острых тонзиллитов с разработкой соответствующего алгоритма (рис.), позволяющего воздержаться от назначения антимикробной терапии у детей в возрасте до 3 лет, а также более старших детей с наличием катаральных явлений до результатов анализа на наличие БГСА. В случае же назначения антибиотика без проведения исследований необходимо оценить его эффективность в течение 48 ч (в виде купирования лихорадки), в случае сохранения температуры антибактериальную терапию можно отменить [7]. В дальнейшем подобные алгоритмы ведения детей с острым тонзиллитом были рекомендованы Практическим руководством по диагностике и лечению БГСА-фарингитов Американского общества инфекционистов (IDSA, 2012) [8], национальным Руководством по лечению острых фарингитов у детей Итальянского национального института здоровья (2012) [9] и др. Применение этого алгоритма в повседневной практике

отделения позволило к 2013 г. сократить назначение антибактериальной терапии при вирусных тонзиллитах: продолжение в отделении ранее назначенной антибактериальной терапии снизилось с 21 до 10%, а число детей с вирусным тонзиллитом, изначально не получавших антибиотик, увеличилось с 30 до 53%. Назначение антибиотика в отделении детям, не получавшим его по месту жительства, сократилось с 20 до 3%. Противомикробное лечение получали дети с присоединенной бактериальной инфекцией (например, при развитии острого среднего отита на фоне острой респираторной вирусной инфекции), а также в случаях, когда острый тонзиллит сопровождался значительным повышением маркеров бактериального воспаления (СРБ > 60 мг/л, ПКТ > 2 нг/мл).

С 2008 г. в НЦЗД РАМН применяются экспресс-тесты для диагностики острых стрептококковых тонзиллитов, а с 2010 г. в качестве метода экспресс-диагностики используется иммунохроматографический тест, работающий по «сэндвич» принципу, Стрептатест (Streptatest, Dectra Pharm, Франция). Для его выполнения требуется не более 6 мин. Чувствительность теста составляет 96,8%, специфичность — 94,7%, прогностичность положительного результата — 98,9%, прогностичность отрицательного результата — 98,9%. Общая корреляция с культуральным бактериологическим методом, по данным исследования с участием 525 пациентов, составила 95,2% (p = 0,95) [10].

За указанный период в ОД и ВЛ НЦЗД РАМН было обследовано 204 ребенка с диагнозом «Острый тонзиллит»; у всех детей производился забор материала с небных миндалин и задней стенки глотки для экспресс-теста. Было получено 25 положительных и 179 отрицательных результатов. В 122 случаях параллельно проводилось культуральное исследование материала. Только в одном случае выявлено несовпадение: экспресс-тест оказался положительным, а культуральное исследование — отрицательным, что, вероятнее всего, было связано с погрешностью при заборе материала для бактериологического исследования. Таким образом, можно говорить об очень высоком уровне чувствительности и специфичности Стрептатеста, сопоставимого с культуральным исследованием.

Низкая стоимость этого метода позволяет внедрить его в диагностику не только крупных учреждений, но и в небольших клиниках, не имеющих своей лаборатории, а также использовать врачам, занимающимся частной практикой. Более того, возможность выполнения экспресс-диагностики прямо у постели больного, позволяющей избежать необоснованной госпитализации пациента, а также необоснованного назначения антибиотиков при вирусных тонзиллитах, имеет большие фармакоэкономические преимущества.

В настоящее время использование Стрептатеста является рутинной процедурой для этиологической диагностики острых тонзиллитов в кабинете педиатра, инфекциониста, отоларинголога НЦЗД РАМН.

Несколько клинических примеров из практики отделения диагностики и восстановительного лечения НЦЗД РАМН позволят наглядно продемонстрировать не только сложности этиологической диагностики разных форм острого тонзиллита, но и преимущества Стрептатеста, находящегося в распоряжении врачей отделения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Арина Г., 11 лет. Поступила в отделение на 5-й день лихорадки (до 39,5°С) с жалобами на боль в горле при глотании, отказ от еды, слабость. По месту жительства со второго дня заболевания получала азитромицин в дозе 10 мг/кг в течение 3 дней, без эффекта, что послужило поводом для госпитализации.

При поступлении: гиперемия зева, небные миндалины II–III степени, грязно-белые наложения на миндалинах, яркая гиперемия конъюнктив, заложенность носа, слизистое отделяемое в общих носовых ходах. При обследовании: в общем анализе крови лейкоциты $17{,}9\times10^9$/л, нейтрофилы 14×10^9/л, моноциты 3%, СОЭ 40 мм/ч; СРБ 270 мг/л, ПКТ 1,87 нг/мл, АСЛ-О < 25 МЕ/мл. Стрептатест — отрицательно, культуральное исследование — отрицательно.

Учитывая наличие ярких катаральных явлений, тяжесть заболевания, неэффективность антибактериальной терапии по месту жительства, была заподозрена аденовирусная этиология заболевания, что было подтверждено лабораторно [реакция непрямой иммунофлюоресценции: аденовирус I пул (3+)].

Тем не менее высокие цифры маркеров бактериального воспаления не позволяли также исключить экстратонзиллярную этиологию лихорадки. Поэтому в клинике была продолжена антибактериальная терапия амоксициллин/клавуланатом в дозе 45 мг/кг в сут. Однако, в течение 48 ч от начала лечения ребенок продолжал лихорадить. Температура нормализовалась самостоятельно на 7-е сут заболевания.

Ребенок выписан с диагнозом «Острая аденовирусная инфекция, тяжелое течение».

Довольно широко в российских и зарубежных публикациях освещены определенные сходства в клинической картине острых тонзиллитов различной этиологии, и отражены результаты множества исследований, показывающих ненадежность маркеров бактериального воспаления как критериев наличия бактериальной инфекции. В основном это касается аденовирусной и Эпштейна–Барр вирусной (ЭБВ) инфекции [2, 3, 11].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Андрей В., 3 года, госпитализирован на 2-й день лихорадки (до 39,6°С) с жалобами на боль в горле при глотании, отказ от еды. По месту жительства получал только жаропонижающие препараты, однако, появление налетов на небных миндалинах послужило поводом для госпитализации.

При поступлении: гиперемия зева, небные миндалины II степени, обильные белые сливающиеся наложения на миндалинах, конъюнктивит, выраженная заложенность носа без наличия отделяемого. Шейный лимфаденит, умеренная гепатоспленомегалия.

При обследовании: лейкоциты $22{,}2\times10^9$/л, нейтрофилы $13{,}2\times10^9$/л, моноциты 5%, СОЭ 15 мм/ч, СРБ 32 мг/л, ПКТ 0,44 нг/мл, АСЛ-О < 25 МЕ/мл. Стрептатест — отрицательный.

На основании типичной клинической картины был заподозрен инфекционный мононуклеоз. Учитывая ранние сроки заболевания и потенциальное отсутствие IgM к ЭБВ в диагностических титрах, был использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), с помощью которого в материале с небных миндалин был выявлен ЭБВ.

В отделении ребенок получал только симптоматическую терапию, лихорадка купировалась самостоятельно на 4-е сут болезни. Выписан с диагнозом «Эпштейн–Барр вирусная инфекция».

Проведенный этому ребенку по месту жительства Стрептатест позволил бы педиатру однозначно решить вопрос о нецелесообразности назначения антибактериальной терапии и избежать ненужной госпитализации.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Илья А., 5 лет, госпитализирован на 2-й день лихорадки (до 39,2°С) с жалобами на боль в горле при глотании. С первого дня болезни наличие наложений на небных миндалинах и лихорадки послужили поводом для назначения по месту жительства амоксициллин/клавуланата в дозе 20 мг/кг в сут, однако, в связи с отсутствием положительного эффекта ребенок был госпитализирован. При поступлении: гиперемия зева, небные миндалины III степени, обильные белые сливающиеся налеты на миндалинах, резкое затруднение носового дыхания без наличия отделяемого. Увеличение размеров шейных лимфоузлов до 3 см, печень +3,5 см из-под края реберной дуги, селезенка +2 см. При обследовании: в общем анализе крови лейкоциты $16{,}4\times10^9$/л, нейтрофилы $9{,}0\times10^9$/л, моноциты 9%, СОЭ 22 мм/ч; СРБ 28 мг/л, ПКТ 0,5 нг/мл, АСЛ-О 5 МЕ/мл. Стрептатест — отрицательно.

В этом случае также наличие типичной клинической картины не оставляло сомнений в диагнозе. Инфекционный мононуклеоз также был подтвержден выявлением ЭБВ методом ПЦР в материале с миндалин.

В отделении ребенок получал только симптоматическую терапию, лихорадка купировалась самостоятельно на 5-е сут болезни. На 6-й день на коже туловища, лица и конечностей у ребенка появилась обильная пятнисто-папулезная сыпь синюшно-розового цвета без зуда («амоксициллиновая сыпь»).

Ребенок был выписан с диагнозом «Эпштейн–Барр вирусная инфекция. Токсико-аллергическая реакция на амоксициллин».

В случае выполнения данному пациенту Стрептатест амбулаторно, возможно, было бы обоснованно воздержаться от назначения антибактериальной терапии, а также избежать не только ненужной госпитализации, но и развития нежелательных осложнений в виде появления экзантемы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4

Эвелина О., 13 лет, поступила в отделение на 5-й день лихорадки (до 39°С) с жалобами на боль в горле при глотании. По месту жительства получала только жаропонижающие препараты.

При поступлении: гиперемия зева, небные миндалины II степени, белые наложения на миндалинах, шейный лимфаденит. Катаральных явлений нет.

При обследовании: в общем анализе крови лейкоциты 14×10^9/л, нейтрофилы $9{,}0\times10^9$/л, мон. 9%, СОЭ 36 мм/ч, СРБ 29,2 мг/л, ПКТ 0,6 нг/мл, АСЛ-О 126 МЕ/мл.

Учитывая подростковый возраст и отсутствие катаральных явлений, с большой долей вероятности можно было подозревать стрептококковую этиологию острого тонзиллита. Единственный анализ — проведение Стрептатеста — с получением положительного результата позволил в первые минуты госпитализации ребенка диагностировать острый стрептококковый тонзиллит и назначить системную антибактериальную терапию. Лихорадка купировалась в 1-е сут лечения.

Культуральное исследование, проведенное параллельно со Стрептатестом (в рамках научной работы), подтвердило полученный результат экспресс-теста и выявило обильный рост *S. pyogenes*.

Экспресс-диагностика по месту жительства в данном случае позволила бы не только избежать госпитализации, но и начать необходимое лечение в ранние сроки болезни.

В литературе существуют рекомендации повторного проведения экспресс-диагностики в случае отрицательного результата, а также возможного проведения бактериологического исследования в случае большой вероятности стрептококковой инфекции, но отрицательного результата экспресс-теста [8]. В настоящее время в нашей клинике практически не используется выполнение контрольного бактериологического исследования ввиду накопленного опыта, позволяющего судить о крайне высокой достоверности используемого экспресс-теста, а также на основании зарубежных исследований [9, 12], где показаны высокие значения специфичности и прогностичности отрицательного результата существующей экспресс-диагностики БГСА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ebell M. H., Smith M. A., Barry H. C., Ives K., Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA*. 2000; 284: 2912–8.
2. Boccazzi A., Garotta M., Pontari S., Agostoni C. V. Streptococcal tonsillopharyngitis: clinical vs. microbiological diagnosis. *Infez Med*. 2011 Jun; 19 (2): 100–5.
3. Намазова-Баранова Л. С., Торшхоева Р. М., Ботвиньева В. В., Таги-заде Т. Г., Таранушенко Т. Е. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3 (1): 13–17.
4. Козлов С. Н., Страчунский Л. С., Рачина С. А. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Терапевтический архив*. 2004; 5: 45–51.
5. Vranjes Z., Katic V., Vinter-Repalust N., Jurkovic L., Tiljak H., Cerovecki-Nekic V., Simunovic R., Petric D., Katic M. Acute infections of the upper respiratory tract-factors that contribute to diagnosis and antibiotic prescription decisions. *Acta Med Croatica*. 2007 Feb; 61 (1): 83–90.
6. Балабанова Р. М., Гришаева Т. П. Диагностика и антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллита. *Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача. Оториноларингология*. 2005; 3 (2): 2–4.
7. Дарманян А. С. Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзиллитов у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. *Москва*. 2010. 129 с.
8. Stanford T. Shulman, Alan L. Bisno, Herbert W. Clegg, Michael A. Gerber, Edward L. Kaplan, Grace Lee, Judith M. Martin, Chris van Beneden. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious*. Diseases Advance Access published. September 9, 2012.
9. Chiappini E., Principi N., Mansi N., Serra A., De Masi S., Camaioni A., Esposito S., Felisati G., Galli L., Landi M., Speciale A. M., Bonsignori F., Marchisio P., de Martino M. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther*. 2012 Jun; 34 (6): 1442–1458.
10. Регистрационные многоцентровые исследования FDA. URL: www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHReports
11. Domingues O., Rojo P., De las Heras S., Folgueria D., Contreras J. R. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. *Pediatric Infections Disease Journal*. 2005; 24 (8): 733–4.
12. Regueras De Lorenzo G., Santos Rodriguez P. M., Villa Bajo L., Perez Guirado A., Arbesu Fernandez E., Barreiro Hurle L., Nicieza Garcia M. Use of the rapid antigen technique in the diagnosis of Streptococcus pyogenes pharyngotonsillitis. *An Pediatr (Barc)*. 2012 Sep; 77 (3): 193–9.