

СОВРЕМЕННЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ОСТРОГО ТОНЗИЛЛИТА. РОЛЬ КЛАРИТРОМИЦИНА «КЛАБАКСА OD» В ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

О.Г. Иванько, С.В. Врублевская, С.В. Семкина, О.П. Аникина

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: острый тонзиллит, современные бактериальные возбудители, диагностика, кларитромицин.

Постоянное обновление видов бактериальных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей, непрерывное изменение их чувствительности к антибиотикам с тенденцией к формированию резистентности к антибиотикам, требует постоянного микробиологического мониторинга в отдельных регионах Украины и коррекции подходов к лечению в соответствии с эволюцией микробных возбудителей [1]. С середины 1980-х годов наблюдается некоторое повышение частоты встречаемости инфекций, вызванных β -гемолитическим стрептококком группы А (β -ГСГА) и их осложнений в форме острой ревматической лихорадки [2, 3]. Не уменьшается значение стрептококковой инфекции и при формировании хронических очагов инфекции. В настоящее время хронический тонзиллит обнаруживают у 2—3% детей в возрасте до 3 лет. После 12-летнего возраста распространенность хронического тонзиллита составляет уже 12%, а в группе часто болеющих детей — 43% [1]. Причины изменений микробных патогенов, вызывающих воспалительные заболевания верхних дыхательных путей не ясны, однако может быть высказано предположение, что они связаны со значительным повышением их резистентности к широко применяемым в амбулаторных условиях антибиотикам [3], за чем последует возвращение на главенствующую роль стрептококков с гемолизирующими свойствами, в том числе β -ГСГА-возбудителей тонзиллита, характерных для доантибактериального периода развития медицины [6]. Создавшиеся условия перспектив роста заболеваемости ревматизмом, острым гломеруло-нефритом, индуративной эритемой и/или непосредственными инвазивными типами β -ГСГА-инфекций (паратонзиллярным и заглоточным абсцессами и др.), то есть осложнениями, возникающими при недостаточно эффективном контроле микробного возбудителя, диктуют необходимость

дальнейших поисков рациональной антибактериальной терапии. Особое значение приобретает тестирование *in vitro* и *in vivo* новых антибактериальных препаратов, предлагаемых на фармацевтическом рынке Украины для лечения острого бактериального фарингита и тонзиллита.

Цель работы — исследовать у детей современный видовой спектр микроорганизмов-возбудителей, их свойства по отношению к антибактериальным препаратам *in vivo* и *in vitro* и оптимизировать диагностику и лечение при остром бактериальном тонзиллите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 52 больных бактериальным тонзиллитом (ангиной) в возрасте от 6 до 18 лет, проживающих в центральной части г. Запорожье, находящихся в сходных материальных и социальных условиях. Из них 18 детей были под наблюдением участковых педиатров поликлиники и 37 лечились в условиях отделения воздушно-капельных инфекций стационара клинической инфекционной больницы № 2.

Критериями включения больных в группу наблюдения были: возраст, ограниченный указанными выше критериями, клинические признаки бактериального тонзиллита на момент начала наблюдений, согласие родителей ребенка на участие в исследованиях, на проведение микробиологического исследования отделяемого с поверхности миндалин и определение антистрептолизина-О в сыворотке крови, а также гарантии строгого следования рекомендациям по антибактериальному лечению в условиях поликлиники или стационара.

Объективными клиническими признаками бактериального тонзиллита служили [5]: яркая гиперемия миндалин, не выходящая за пределы передних небных дужек, экссудат в фолликулах и/или лакунах в виде микроабсцессов, просвечивающихся

сквозь слизистую оболочку либо легко снимающиеся гнойные мембраны в лакунах, болезненное увеличение (чаще одностороннее) подчелюстных лимфоузлов, отсутствие насморка или значимого кашля, фебрильная температура тела (ниже 38,5 °С) не менее 3 дней в период, предшествовавший применению антибиотиков и/или быстрое исчезновение гипертермии вслед за назначением антибиотика.

В случае предположительного бактериального тонзиллита, который не сопровождался ринитом (независимо от наличия или отсутствия мембран на миндалинах) в первые 3 дня заболевания проводили бактериологическое исследование материала со слизистой оболочки миндалин с последующим определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антимикробным препаратам методом наложения бумажных дисков и диффузии антибиотика в агар. Кроме того, в 1-е и 5—7-е сутки заболевания определяли уровень содержания антистрептолизина-О (АСЛ-О) в сыворотке, повышение которого при положительных результатах бактериологического исследования на стрептококки подтверждало клинический диагноз острого стрептококкового тонзиллита.

На следующем этапе после получения данных обследования и анализа эффективности эмпирически избранного антибактериального лечения в части наблюдений производили необходимую коррекцию терапии введением препарата группы резерва — кларитромицина («Клабакс ОД»), следуя известным международным рекомендациям [3]. Результаты терапии (динамику клинической симптоматики и показателей общеклинических методов исследования) оценивали на 3—4-й неделе наблюдения с повторным анализом уровня антистрептолизина-О. Уменьшение его уровня по сравнению с исходным, свидетельствовало о нормальном циклическом ходе стрептококковой инфекции.

Микробиологическое исследование материала со слизистой оболочки миндалин показало, что наиболее часто у детей с тяжелым и затяжным течением острого бактериального тонзиллита (у больных стационара) в этиологически значимых концентрациях (10^7 КОЕ в 1 мл секрета) обнаруживали стрептококковую флору: у 13 (47%) детей — *Streptococcus mitis*, у 10 (34%) — *Streptococcus haemoliticus*, значительно реже — *Enterobacter faecalis* (3 случая, 12%). У остальных 7% пациентов высевались в единичных случаях *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Acinetobacter iwoffi*, *Neisseria flava*. Комбинации двух и более причинно значимых возбудителей острого тонзиллита не встречались.

В группе амбулаторных больных, получавших лечение в условиях поликлиники, примерно с равной частотой (10—12% всех случаев) высевались *Streptococcus mitis*, *Streptococcus haemoliticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Acinetobacter iwoffi*, *Neisseria flava*.

Таким образом, наиболее частыми возбудителями острого бактериального тонзиллита в совре-

менных условиях независимо от тяжести течения заболевания являются стрептококки групп А и D (соответственно 30 и 67% больных).

Приводим краткую характеристику представителей обнаруженных видов стрептококков, высоковероятных возбудителей ангины у обследованных детей [3, 4, 7].

Streptococcus mitis — патогенный стрептококк группы D, способен выступать возбудителем назокомиальных инфекций и тропен к тканям суставов, костей, слизистой оболочке верхних дыхательных путей, глаз, ушей, кишечника. Природно резистентен к ампициллину и аминогликозидам. *Enterococcus faecium* также относится к стрептококкам группы D, может вызывать эндокардит, более вирулентен, чем *Streptococcus mitis*. Резистентен к аминогликозидам, бета-лактамам антибиотикам, ванкомицину. *Streptococcus haemoliticus* — стрептококк группы А, обладающий гемолизирующими свойствами, что обеспечивает высокую инвазивность и патогенность, тропен к тканям миокарда, суставов, почек, способен вызывать отдаленные осложнения — ревматическую лихорадку. По данным литературы почти в 25% всех случаев резистентен к полусинтетическим пенициллинам, макролидам, тетрациклинам и сульфаниламидам, но по-прежнему чувствителен к природным пеницилинам G и V.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным нами результатам, основным на определении чувствительности штаммов *Streptococcus mitis* к антибиотикам *in vitro* было установлено, что выделенные микроорганизмы проявляли чувствительность к природным пенициллинам (бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину), цефалоспорином 1—3-го поколений, линкомицину. Одновременно микроорганизмы были устойчивы к полусинтетическим пенициллинам, не защищенным клавулановой кислотой (ампициллин, амоксициллин), макролидам и нитрофуранам.

Микроорганизмы *Streptococcus haemoliticus* в нашем исследовании также оказались нечувствительными к полусинтетическим незащищенным пенициллинам и цефалоспорином 1-го и 2-го поколений, однако были высокочувствительными, согласно данным бактериологического исследования, к природным пенициллинам и макролиду — кларитромицину.

Уровень АСЛ-О крови на 5-е сутки терапии повысился у всех 12 детей, у которых был выделен из зева *Streptococcus haemoliticus*, и составил в среднем ($311,2 \pm 15,2$) МЕ/л. При стрептококках других групп уровень АСЛ-О был либо отрицательным, либо низким: средние значения АСЛ-О ниже дискриминантного диагностического уровня — ($76,2 \pm 11,4$) МЕ/л.

Менее часто встречающиеся возбудители тонзиллита (*Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*) в подавляющем своем большинстве были

также чувствительны к природным пенициллинам и современному макролиду — кларитромицину.

Чувствительность стрептококков — возбудителей острого тонзиллита у детей оценивали *in vivo* по результатам эффективности эмпирического назначения первого курса антибиотиков, которые лечащие врачи применяли в соответствии со сложившейся практикой и традициями. Чаще всего стартовыми антибиотиками были амоксициллин и цефазолин у равного количества больных — по 22 ребенка (43%) и у 8 пациентов (14%) — цефтриаксон. Следует подчеркнуть, что больным обследованной группы препараты природного пенициллина (феноксиметилпенициллин, прокаин-пенициллин, бициллин-3 и др.) не назначали ни в одном случае.

«Клабакс OD» (Ranbaxy, Индия; OD — one time per day, *англ.*) — препарат кларитромицина пролонгированного действия в таблетках для однократного приема в сутки — назначали в качестве резервного антибиотика, если определялись два и более критерия бактериального тонзиллита после 3 дней эмпирически выбранного лечения.

По данным 5-дневного наблюдения избранная эмпирически терапия оказалась неэффективной у 19 детей (86%), получавших амоксициллин и у 15 пациентов (68%), принимавших цефазолин. У этих больных отмечены два и более объективных симптома острого тонзиллита, то есть сохранялась лихорадка, гиперемия в зева, болезненность в подчелюстной области и другие симптомы, несмотря на предпринимаемое лечение. Также выявлены 3 случая (37,5%) заболевания, резистентного к цефтриаксону, то есть возбудители тонзиллита *in vivo* демонстрировали нечувствительность к этому «популярному» инъекционному препарату.

Всем больным (100%), у которых была констатирована неэффективность избранного эмпирически антибактериального лечения, в соответствии с действующими рекомендациями [3], назначали препарат «Клабакс OD». Положительный эффект (исчезновение симптомов тонзиллита) наступал не позднее 3-х суток терапии «Клабаксом OD» и далее заболевание не рецидивировало. Исследование детей с высоким титром АСЛ-О через 3—4 нед показало снижение титра антистрептококковых антител, что свидетельствовало о циклическом течении инфекционной болезни и выздоровлении пациентов. «Клабакс OD» назначали по 500 мг (1 таблетка) 1 раз/сут на 10 дней (2 упаковки-конвалюты). Отмечена хорошая переносимость препарата. Все пациенты, их родители и медицинский персонал указывали на значительное удобство лекарственной формы и форму дозирования. Зафиксирован высокий комплаенс между пациентами и врачом. По окон-

чанию лечения больные демонстрировали пустые конвалюты, свидетельствующие о том, что необходимый полный 10-дневный курс антибактериального лечения тонзиллита выполнен. Лишь у 1 ребенка, начавшего принимать «Клабакс OD» повторно через 6 мес после первого курса был диагностирован кандидоз полости рта и глотки.

Таким образом, для диагностики клинически манифестного бактериального тонзиллита, вызванного гемолитическим стрептококком достоверными методами служит не только микробиологическое исследование материала со слизистой оболочки миндалин, результат которого обычно получают с задержкой на 3—7 дней от начала заболевания, но и определение повышенного титра АСЛ-О на 5—7-е сутки болезни. Подобная тактика позволяет на более ранних этапах заболевания выявить у ребенка стрептококковый тонзиллит, тем самым повысив эффективность его терапии и предупредить осложнения в виде ревматической лихорадки или гломерулонефрита.

Эмпирически избранное лечение детей с ангиной ампициллином, цефазолином или цефтриаксоном, как показали наши наблюдения, не дают полной уверенности в выздоровлении пациента в течение первой недели терапии. Препараты природного пенициллина, показавшие в тестах *in vitro* высокую эффективность в отношении большинства выделенных патогенных стрептококков — возбудителей тонзиллита, вероятно, по-прежнему можно с успехом применять при тонзиллите у детей. «Клабакс OD» (кларитромицин пролонгированного действия) можно рассматривать и как препарат первого выбора, и как резервный при бактериальном тонзиллите.

ВЫВОДЫ

В этиологии бактериального тонзиллита, как и прежде, ведущую роль играют стрептококки.

Стрептококки — возбудители бактериального тонзиллита по-прежнему проявляют высокую чувствительность к препаратам природного пенициллина, которых в реальной педиатрической практике не используют.

Полусинтетические пенициллины и цефалоспорины 1-го поколения не являются надежными препаратами эмпирического выбора при лечении бактериального тонзиллита у детей.

«Клабакс OD» — удобное и клинически высокоэффективное антибактериальное средство лечения бактериального тонзиллита. Препарат можно применять как эмпирический антибактериальный препарат первого выбора и как препарат группы резерва.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Диагностика и терапия. Руководство по медицине, в 2 томах. Стрептококковые инфекции. Первичная инфекция глотки. β -гемолитический стрептококк группы А.— М.: Мир, 1997.— Т. 1.— С. 58—60.
2. Прохоров Е.В., Острополец М.С. Особенности диагностики острой ревматической лихорадки у подростков // Таврич. медико-биол. вестн.— 2008.— Т. 11, № 2.— С. 95.
3. Bercow R. The Merck manual. 18 edition // Rahway N. J.— 2000.— P. 92—94.
4. Huyck M.M., Sahm D.F., Gilmore M.S. Multiple drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future // Emerg. Infect. Dis.— 1998.— Vol. 4.— P. 239—249.
5. Mohammed El-Naggar. Basic clinical pediatrics. Al-Ahram Presses -Kalyoub.— Cairo, 1992.— P. 85.
6. Seppala H., Klaukka T., Vuopio-Varkila J. et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland // N. Engl. J. Med.— 1997.— Vol. 337.— P. 441—446.
7. Struelens M.J. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions // BMJ.— 1998.— Vol. 317.— P. 652—654.

СУЧАСНІ БАКТЕРІАЛЬНІ ЗБУДНИКИ ГОСТРОГО ТОНЗИЛІТУ. РОЛЬ КЛАРИТРОМІЦИНУ («КЛАБАКСУ ОД») В ОРГАНІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ

О.В. Іванько, С.В. Врублевська, С.В. Семкіна, О.П. Анікіна

Досліджено в дітей сучасний видовий спектр мікроорганізмів-збудників, їхні властивості щодо антибактеріальних препаратів *in vivo* та *in vitro*. Оптимізовано діагностику й лікування при гострому бактеріальному тонзиліті. Усім хворим, у яких емпірична антибактеріальна терапія виявилася неефективною, призначали препарат «Клабакс ОД» 500 мг 1 раз на добу протягом 10 днів (klaritromitsin prolongovanoї дії). Позитивний ефект спостерігали не пізніше, ніж через 3 доби лікування, далі рецидивів хвороби не спостерігалось. У дітей з високим титром антистрептолізину-О через 3—4 тиж знизився титр антистрептококових антитіл, що свідчило про циклічний перебіг інфекційної хвороби та одужання пацієнтів. Препарат «Клабакс ОД» зручний у застосуванні, його добре переносять хворі. Klaritromitsin prolongovanoї дії можна розглядати і як препарат першого вибору, і як резервний при бактеріальному тонзиліті.

THE MODERN BACTERIAL CAUSATIVE AGENTS FOR ACUTE TONSILLITIS. THE ROLE OF CLARITHROMYCIN (CLABAX OD) IN THE TREATMENT SET-UP

O.V. Ivan'ko, S.V. Vrublevska, S.V. Semkina, O.P. Anikina

The study has been held on the pediatric population for the modern species-relating spectrum of the causative microorganisms, and for their properties as regards the antibacterial medicines *in vivo* and *in vitro*. The methods of optimization of the acute bacterial tonsillitis diagnostics and treatment have been suggested. All patients who did not respond on the empirical antibacterial therapy, were administered Clabax OD in a dose of 500 mg once a day during 10 days (clarithromycin of prolonged action). The positive effect became apparent not later than 3 days of the treatment start, with no disease recurrences thereafter. In children with the baseline high antistreptolysin-O titer, the titer of antistreptococcal antibodies decreased 3—4 weeks after the treatment start that testified about the cyclic course of the infectious disease and patients' recovery. The Clabax OD preparation is comfortable for use and has a good tolerability. Clarithromycin of prolonged action could be considered as the first choice preparation and a reserve agent for bacterial tonsillitis.