

Карагандинский государственный медицинский университет

БЕЙСЕНАЕВА АЙЖАН РЫСБЕКОВНА

**Повышение рациональности применения антибиотиков при лечении
острых тонзиллофарингитов на амбулаторном уровне**

Диссертация на соискание академической степени
магистра по специальности 6М110100 - Медицина

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Г.М. Мулдаева
Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор И.С. Азизов

Караганда, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

	ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	3
	ВВЕДЕНИЕ	4
	ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	11
1	Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии острых тонзиллофарингитов (обзор литературы).	11
1.1	Определение боли в горле	11
1.2	Этиология и распространенность.	11
1.3	Диагностика острых тонзиллофарингитов	14
1.4	Современные принципы антибиотикотерапии	23
2	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1	Критерии включения в исследование	37
2.2	Характеристика клинического материала	37
3	АНАЛИЗ ПРАКТИКИ НАЗНАЧЕНИЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОВ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ	38
3.1	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СПЕКТРА ОСНОВНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВЫДЕЛЕННЫХ ЧИСТЫХ КУЛЬТУР К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ	52
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	58
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	63

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В магистерской диссертации использованы следующие термины с соответствующими определениями, обозначениями и сокращениями:

КГМУ -	Карагандинский государственный медицинский университет
АБ -	Антибиотик
АМП-	Антимикробный препарат
БГСА –	Бетагемолитический стрептококк группы А
ОРЛ -	Острая ревматическая лихорадка
ОТФ -	Острый тонзиллофарингит
СИ -	Стрептококковая инфекция

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы:

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) - полиэтиологичное заболевание, распространенная форма острого поражения лимфоидного глоточного кольца в работе врача общей практики. Однако, многие вопросы, касающиеся этиологии, клиники, дифференциальной диагностики и терапии острых тонзиллофарингитов, остаются нерешенными.

В соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра в отдельное заболевание выделяют «Стрептококковый фарингит» (J02.0) и «Стрептококковый тонзиллит» (J03.0), под которыми понимаются тонзиллит (ангина) или фарингит, вызванные β -гемолитическим стрептококком группы А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА). В настоящее время в зарубежной литературе, в связи с едиными подходами к лечению, оба эти заболевания объединяют в одно и называют тонзиллофарингит. Подобный подход рациональный, т.к. ни диагностика, ни лечение, ни его длительность не определяются вариантом тонзиллита, например, фолликулярный он или лакунарный. А выделяемая ранее в отечественной литературе катаральная ангина вообще не имеет четких дифференциально- диагностических различий с фарингитом. Несомненно, при хорошо выраженных клинических симптомах вовлечения в воспалительный процесс только небных миндалин врачу необходимо выставлять диагноз острый тонзиллит, соответственно при сочетанном поражении глотки и миндалин диагностируется тонзиллофарингит, а при изолированном поражении средних отделов глотки – фарингит [1,2].

Все это определяет актуальность данной проблемы, а сам острый тонзиллофарингит продолжает оставаться одной из наиболее дискуссионных тем не только в Казахстане, но и в странах Европы и в США.

Сам термин «острый тонзиллофарингит» является лишь обозначением симптомокомплекса и требует обязательной расшифровки этиологии. Понимание этиологии острых тонзиллофарингитов несет в себе решение важнейшей проблемы - чрезмерного назначения антибактериальных

препаратов. В то же время проблема роста резистентности микроорганизмов к антибиотикам приняла глобальный масштаб. В США более 60% больных острой респираторной вирусной инфекцией получают системные антибактериальные средства.

Вопрос диагностики ОТФ привлекает к себе внимание по следующим причинам. Во-первых, в развитых странах именно боль в горле является одной из ведущих причин обращения к врачу. Во-вторых, ОТФ может осложниться не только гнойным процессом, выходящим за пределы миндалин (паратонзиллярный абсцесс, абсцесс окологлоточного пространства, флегмона шеи и др.), но и привести к таким негнойным осложнениям, как острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) и гломерулонефрит. Во многом благодаря выявлению роли бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) и применению пенициллинов удалось добиться столь низкой, как сегодня, заболеваемости ОРЛ и хронической ревматической болезнью сердца в развитых странах. В-третьих, инфекции верхних дыхательных путей являются одной из причин нерационального применения антибиотиков. Результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования в России показали, что бактериологическое исследование в амбулаторных условиях проводится крайне редко, а в то же время антибиотики получают 95% пациентов с болью в горле. Выбор антибактериальных препаратов для терапии ОТФ также не является рациональным: в 71% случаев назначаются антибиотики, которые не рекомендуются для терапии ОТФ (ампициллин, ципрофлоксацин и эритромицин). Современная стратегия в отношении антибактериальной терапии острых тонзиллофарингитов должна определяться этиологической расшифровкой диагноза. В качестве практически единственного показания к системной антибактериальной терапии рассматривается стрептококковый (БГСА) генез воспаления (за исключением крайне редких случаев дифтерии и гонококкового тонзиллита). Лечение должно назначаться с учетом знаний спектра

возбудителей, антимикробной резистентности и данных доказательной медицины по тактике ведения острых тонзиллофарингитов.

В связи с этим в настоящее время обоснованным показанием для назначения антибактериального препарата при остром тонзиллофарингите является подтверждение БГСА. Метод определения БГСА в ротоглотке должен обладать максимальной чувствительностью во избежание недостаточной диагностики и, как следствие, развития осложнений и крайне высокой специфичностью для сокращения необоснованной лекарственной нагрузки.

«Золотым стандартом» выделения БГСА является культуральное бактериологическое исследование материала с небных миндалин, которое при соблюдении всех условий забора материала, транспортировки и инкубации обладает 100% показателями чувствительности и специфичности. Однако в реальной амбулаторной практике в большинстве случаев проведение этого исследования затруднено, что связано с низкой плотностью микробиологических лабораторий, способных корректно провести исследование, режимом их работы, необходимостью использования транспортных сред, а также с отсроченным получением результата анализа (через 24–72 ч).

В действительности же срок ожидания результата бактериологического исследования по не вполне ясным причинам превышает и эти сроки, а забор материала производится на следующее после визита врача утро, когда пациенту эмпирически уже назначен антибиотик.

Поиск новых, столь же информативных, но более удобных путей выявления БГСА, реализовался в разработку экспресс-тестов, позволяющих определять данный микроорганизм моментально, непосредственно в материале из ротоглотки.

Тесты второго поколения, использующие механизмы иммуноферментного анализа, иммунохроматографии и оптического иммунного анализа, значительно укрепило позиции данного метода в клинической практике в связи с достижением показателей чувствительности и специфичности в среднем (в

зависимости от производителя) до 85 и 96%, соответственно. Экспресс-тесты просты, достаточно информативны, результат в течение нескольких минут, его цена ниже, чем культурального бактериологического исследования. В Казахстане экспресс-тест на амбулаторном этапе редко используется, несмотря на свои преимущества. Опыт применения экспресс-тестов на БГСА при острых тонзиллофарингитах во Франции, Финляндии и США продемонстрировал значительное снижение частоты нерационального назначения антибиотиков (к примеру, на 41% во Франции, 2003) при отсутствии увеличения числа ранних и поздних осложнений. В соответствии с международными рекомендациями, экспресс-тестирование на БГСА является альтернативой культуральному исследованию при первичной диагностике острого тонзиллофарингита. При этом положительный ответ экспресс-системы расценивается как высокодостоверный и не требует выполнения контрольного бактериологического анализа.

Назначение системных антибиотиков пациентам с ОТФ в качестве стартовой терапии показаны только при острых тонзиллофарингитах, вызванных БГСА. Также необходимо следовать принципам рациональной антибактериальной терапии, а именно: назначать препараты с целью быстрого клинического и бактериологического выздоровления. Спектр действия препарата должен соответствовать возбудителю инфекции, преодолевать вероятные механизмы резистентности, создавать максимальную концентрацию в очаге инфекции, должен быть удобен в применении, не иметь серьезных побочных явлений. Адекватная трактовка этиологического фактора, клинической формы позволяют назначить терапию эмпирически с учетом сведений о чувствительности к антибиотикам, способности лекарственного средства обеспечивать необходимые концентрации в очаге инфекции, доказанной эффективности и безопасности препарата.

Таким образом, для определения тактики ведения пациентов с острым тонзиллофарингитом на амбулаторном этапе необходимо знание современных данных по диагностике и антибактериальной терапии острых

тонзиллофарингитов, особенностей течения острых тонзиллофарингитов, локального спектра основных бактериальных возбудителей, антимикробной резистентности.

Цель исследования: разработать пути оптимизации антибактериальной терапии острых тонзиллофарингитов у взрослых на основе анализа назначения антибактериальных препаратов в амбулаторной практике, локальных данных о спектре бактериальных возбудителей и их резистентности.

Исходя из поставленной цели, нами определены следующие **задачи исследования:**

- 1- провести анализ практики назначений антимикробной терапии острых тонзиллофарингитов в амбулаторных условиях и оценить рациональность используемой терапии с точки зрения современных международных рекомендаций и действующим в Казахстане клиническим протоколам.
- 2- определить спектр основных бактериальных возбудителей острого тонзиллофарингита у взрослых и изучить чувствительность выделенных чистых культур к антибактериальным препаратам.
- 3- разработать пути оптимизации антибактериальной терапии острых тонзиллофарингитов у взрослых на основе анализа назначения антибактериальных препаратов в амбулаторной практике, локальных данных о спектре бактериальных возбудителей и их резистентности.

Научная новизна:

В ходе выполнения диссертационного исследования впервые проведен сбор, анализ и интерпретация данных о рациональном применении антибактериальных препаратов при острых тонзиллофарингитах у взрослых в амбулаторной практике г. Караганды и получены данные по антимикробной резистентности выделенного локального спектра бактериальных возбудителей данного заболевания.

Практическая значимость: В результате проведенного исследования выявлены основные возбудители острого тонзиллофарингита, определено, что

наиболее частыми возбудителями данного заболевания явились: *Streptococcus pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae*, установлено, что доминирующая группа проявляла чувствительность к природным пенициллинам (бензилпенициллину), к полусинтетическим пенициллинам, защищенным клавулановой кислотой (амоксциллин/клавуланат), хлорамфениколу, линкомицину, макролидам 3-го поколения (азитромицин) и ванкомицину.

Показано, что факторами нерационального назначения антибиотиков являлись: необоснованное назначение антибактериальной терапии, несоблюдение кратности приема и длительности курса лечения, отсутствие определения этиологического фактора заболевания.

На основании полученных данных предложены рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии острых тонзиллофарингитов у взрослых.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В этиологии острого тонзиллофарингита на амбулаторном этапе ведущую роль занимают вирусы- 81%, тогда как бактериальная флора составляет 19%, представленная преимущественно *S. pneumoniae* и *K. pneumoniae*.
2. В качестве препаратов выбора для стартовой и эмпирической терапии бактериальных острых тонзиллофарингитов у взрослых на амбулаторном этапе могут рассматриваться: природные пенициллины и полусинтетические пенициллины, защищенные клавулановой кислотой, хлорамфеникол, линкомицин, макролиды 3-го поколения.
3. Для определения тактики ведения пациентов с острым тонзиллофарингитом на амбулаторном этапе возможно использование экспресс метода диагностики и клинической шкалы МакАйзека.
4. Для уменьшения частоты нерационального использования антибактериальных препаратов при острых тонзиллофарингитах необходимо более настойчиво и широко проводить образовательные программы среди врачей и мониторинг адекватного применения этих препаратов.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы

доложены и обсуждены на международной конференции молодых ученых и студентов 12 апреля 2016 г. «Мир науки и молодежь: новые пути развития»; на заседании кафедры общей врачебной практики №1 КГМУ 25.04.2016.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в журнале «Медицина и экология».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 75 страницах, состоит из перечня обозначений и сокращений, введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 72 источника, из них на русском языке 38, на иностранных языках 34. Диссертационная работа иллюстрирована 3 рисунками, 9 таблицами, 4 диаграммами.

Реализация работы. Результаты исследования внедрены в КГП «Поликлиника №1» г. Караганды, в КГП «Поликлиника №4» г. Караганды, в учебный процесс кафедры общей врачебной практики №1 Карагандинского государственного медицинского университета. Диссертационная работа написана в инициативном порядке.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ

1.1. Определение острого тонзиллофарингита

Острый тонзиллофарингит - одна из самых частых причин обращения к педиатру, терапевту, ЛОР-врачей и других специальностей. Заболевания, которые проявляются симптомом боли в горле могут быть вызваны разнообразными воспалительными процессами в слизистой горла, механические повреждения, воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды, переохлаждение и др. По статистике, ежегодно врачей общей практики и педиатров в США проводится до 15 миллионов консультаций в связи с аналогичной жалобой [1].

Одной из основных причин боли в горле являются инфекционные и воспалительные заболевания горла. До 80% острых и обострений хронических респираторных заболеваний, сопровождающихся этим симптомом; более того, острое воспаление глотки является причиной 1,1% от общего числа посещений врачей и пациентов по 6% всех визитов к педиатру, из них острые тонзиллофарингиты среди 20 самых часто диагностированных заболеваний [2]. При этом боль в горле может быть признаком доминанты и неизбежно отражается на качестве жизни пациента [3]. Несмотря на достижения современной медицины, на сегодняшний день заметная и стойкая тенденция к увеличению числа пациентов с острыми заболеваниями горла [5].

1.2. Этиология и распространенность острого тонзиллофарингита

В развитии воспалительных заболеваний горла и миндалин ведущую роль играют микроорганизмы, вегетирующие на слизистых оболочках ротовой полости и глотки: аэробные и факультативно - облигатно-анаэробных (грамотрицательных и грамположительных). Значение микроорганизмов в возникновении воспалительных заболеваний этой зоны очень большое.

Ключевые факторы в развитии гнойного воспаления - нарушение равновесия между макро - и микроорганизмом, приобретение патогенных свойств микроорганизмов. Увеличение критического числа микробных тел, увеличение их инвазивности и разработка ферментов, продуктов обмена способствуют формированию патологического очага и его распространения [9]. Считается, что вирусные формы острых тонзиллитов преобладают в осенне-зимний период и чаще у детей первых 3 лет жизни (90%) и старше 5 лет увеличивается доля бактериальных форм (50%) [10]. Важную роль в развитии заболевания в детском возрасте имеют также внутриклеточные возбудители - микоплазма pneumoniae и chlamydothila пневмонии, которые высаживают в 10-24 и 5-21% наблюдений, соответственно. Хламидиозом заражен весь эпителий глотки, это может быть причиной хронизации процесса [11]. Заболевания стрептококковой природы являются одними из наиболее часто регистрирующихся в мире. Ежегодно регистрируется более 616 миллионов новых случаев ОТФ [14, 15, 16]. В СНГ инвазивные формы стрептококковой инфекции регистрируются редко, но по мнению экспертов, патологоанатомов, они регистрируются под другими диагнозами [17, 18]. Отсутствие мониторинга различных форм СИ, слабое развитие лабораторной базы не позволяет нам судить об истинной распространенности стрептококковых инфекций, и оставляют нерешенными многие проблемы [15, 19]. В Казахстане, происходит резкое увеличение частоты ОТФ- 28% от общей заболеваемости. [28]. В частности, к бактериальному ОТФ часто приводят инфекции, вызванные гемолитическим стрептококком (БГСА), фарингит обычно вызывается респираторными вирусами, аденоидит - вирус, пневмококк, гемофильная палочка, золотистый стафилококк, моракселла катаралис. БГСА-инфекции могут быть причиной серьезных осложнений, возникающих в течение 4-6-й день заболевания: включают гнойный шейный лимфаденит, перитонзиллярный абсцесс, острый гломерулонефрит (на 8-10 дней болезни) и острая ревматическая лихорадка (2-3-й неделе болезни). Развитие осложнений

можно предотвратить путем адекватного лечения стрептококковых инфекций, но искоренение *S. pyogenes* связано с определенными трудностями, так как в некоторых случаях может быть реколонизации того же возбудителя [12, 13]. Одно из грозных осложнений стрептококковой инфекции ревматическая лихорадка. В России на ревматические болезни приходится 14-15% всех хронических заболеваний, регистрируемых в стране, и эта цифра увеличивается на 0.2-0.5% каждый год [24,25]. В Казахстане заболеваемость острой ревматической лихорадки составляет 5,4 случая на 100 000 населения, в Карагандинской области - 0.4 случаев на 100 000 населения. При хронической ревматической болезни сердца 21,3 случаях на 100 000 населения в Карагандинской области - 16.7 случаев на 100 000 населения. [26]. Типичные скорости распространения, особенно в организованных коллективах. Поражает главным образом детей в возрасте 5-15 лет и молодых людей. Точные данные официальной статистики инфицирования БГСА отсутствуют. Однако, как свидетельствуют результаты исследователей из США, практически каждый ребенок, достигший возраста 5 летнего имеет в анамнезе перенесенные БГСА-инфекции глотки, а в возрасте 13 лет количество эпизодов заболевания до трех [21].

В конце 1980-х - начале 1990-х годов, в США и некоторых странах Западной Европы стали поступать сообщения о крайне тяжелой инвазивной БГСА инфекции, протекающей с гипотензией, коагулопатией и полиорганной недостаточности. И хотя основными "воротами" для этой угрожающих жизни инфекций кожи и мягких тканей, в 10-20% случаев болезнь была связана с основным упором локализованных в лимфоидных структурах носоглотки. Кроме того, при анализе инвазивных инфекций BGSA в США в 1985-1992 годов. Установлено, что заболеваемость ОРЛ кривые и стрептококковый токсический синдром шока истоки были очень похожи как во времени, так и по амплитуде [27].

Таким образом, распространенность заболевания колеблется от 20-30% в

год и сопровождается тяжелыми осложнениями, что требует своевременной профилактики, диагностики и лечения.

1.3 Диагностика острых тонзиллофарингитов

Расшифровка этиологии острого тонзиллита имеет большое практическое значение, поскольку от этого зависит выбор лечения: стрептококковый тонзиллофарингит требует антибактериальной терапии, для вирусного тонзиллофарингита достаточно симптоматической терапии. Острый тонзиллофарингит у детей до 3 лет чаще всего связан с вирусной инфекцией (57-90%), после 5 лет чаще встречаются бактериальные форм (30-50%) [29].

Учитывая, что ни один клинический симптом не может являться абсолютным в выявлении СФ и диагностическая значимость различных симптомов неодинакова, прогрессивным шагом явилась формализация симптомов с их сведением в клинические шкалы. Предпринималось несколько исследований с целью разработать шкалу, позволяющую по клиническим данным заподозрить СФ и определить необходимость дальнейшего обследования и АМТ.

В 1975 г. В.Т. Walsh (Уолш) и соавт. [17] предложили первую шкалу для оценки фарингита у взрослых (табл. 1).

Критерий	Оценка
Температура (в полости рта)	+3 (за каждый градус выше 36,1 С)
Недавний контакт с человеком, инфицированным БГСА	+17
Недавний кашель	-7
Наличие экссудата	+6
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	+11
Интерпретация	
Количество баллов	Вероятность БГСА при культуральном

	исследования, %
Менее 10	4
11-30	18
30-40	36
Более 41	100

Таблица 1- Шкала Уолша

Время года	Количество баллов	Возраст	Количество баллов	Количество лейкоцитов	Количество баллов	Симптомы	Баллы		
							да	нет	неизвестно
Февраль Март Апрель	4	5-10	4	8-8,4	4	Лихорадка 38 С	4	2	2
Январь Май Декабрь	3	4,11-14	3	8,5-10,4	3	Боль в горле	4	2	2
Июнь Ноябрь Декабрь	2	3 или 15	2	10,5-13,4	2	Кашель	2	4	4
Июль Август Сентябрь	1	Более 2	1	13,5-20,4	1	Головная боль	4	2	2
				Более 20,5	6	Изменение в глотке	4	1	3
				Неизвестно	3	Изменение шейных лимфоуз	4	2	3

						лов			
Интерпретация									
Количество баллов					Вероятность БГСА при культуральном исследовании, %				
Менее 25					6				
26-31					50				
32-38					84				

Таблица 2- Шкала Бриза

В 1977 г. В.В. Breese (Бриз) [18] разработал шкалу для детей (табл. 2)

Позже, в 1981 г., R.M. Centor (Сентор) и соавт. [19] предложили более простую шкалу для взрослых с жалобой на боль в горле (табл. 3).

Критерий	Оценка
Температура тела 38С	1
Отсутствие кашля	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1
Интерпретация	
Количество баллов	Вероятность БГСА при культуральном исследовании, %
0	2,5
1	6-6,9
2	14,1-16,6
3	30,1-34,1
4	55,7

Таблица 3- Шкала Сентора

В 1998 г. W.J. McIsaac (МакАйзек) с коллегами [20] модифицировали шкалу Сентора, сделав ее пригодной для применения у пациентов любого возраста с жалобой на боль в горле (табл. 4).

Критерий	Оценка
Температура тела 38С	1
Отсутствие кашля	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1
Возраст	
3-14 лет	1
15-44 года	0
45 и более	-1

Интерпретация		
Количество баллов	Вероятность БГСА при культуральном исследовании, %	Тактика
0	1-2	Нет необходимости в дальнейшем обследовании и лечении
1	5-10	
2	11-17	Бактериологическое исследование мазка, антибиотик при положительном результате
3	28-35	
4	51-53	Эмпирическое

		лечение
--	--	---------

Таблица 4- Шкала МакАйзека

В шкале Уолша наряду с клиническими учитываются и эпидемиологические данные. Сложность адекватного выявления недавнего контакта с человеком, инфицированным БГСА, затрудняет ее применение. Шкала Бриза наиболее сложна, в ней учитываются клинические, эпидемиологические и лабораторные данные. Она не подразумевает получение оценки сразу при физическом обследовании больного, поскольку требует результатов исследования крови (количество лейкоцитов), поэтому ее нельзя отнести к чисто клиническим шкалам. Шкала Сентора проста и учитывает четыре клинических признака, более характерные для СФ, нежели для вирусной инфекции: температура тела выше 38°C, отсутствие кашля, увеличение и болезненность шейных лимфоузлов, отечность миндалин и наличие экссудата.

Существенным недостатком шкалы Сентора является ее применимость только для взрослых.

Предсказательная сила клинических шкал недостаточно высока (при максимальной оценке по шкале Сентора вероятность выделения БГСА составляет 56%, при максимальной оценке по шкале МакАйзека – 51–53%), в связи с чем даже при наличии у пациента максимальной оценки нельзя с уверенностью поставить диагноз СФ [19, 20].

В то же время, шкалы позволяют выявить группу пациентов с низким риском СФ. Если используется клиническая шкала Сентора или МакАйзека, то при оценке 1 балл и менее риск выделения БГСА не превышает 10% [19, 20].

Примером, прекрасно продемонстрировавшим пользу от внедрения клинической шкалы в повседневную практику диагностики и лечения фарингита у детей и взрослых, является канадский опыт с использованием шкалы МакАйзека [21]. До введения шкалы врачи, оценивая клинику и

проводя КИ по своему усмотрению, назначали АМТ 28% пациентов с жалобой на боль в горле. Оказалось, что в 63% этих случаев антибиотик назначался при вирусном фарингите. После внедрения шкалы отмечено снижение на 52% общей частоты назначения антибиотиков и на 64% – частоты необоснованного их назначения. Причем уменьшение частоты назначения антибиотиков сопровождалось снижением частоты КИ на 36% . Следует учитывать, что изначально врачи в Канаде назначали антибиотик при фарингите значительно реже (в 28% случаев), чем врачи в России (95%). Можно ожидать, что внедрение клинической шкалы в повседневную практику в нашей стране может оказать существенный положительный эффект.

Среди ведущих диагностических процедур должен быть микробиологический метод, в том числе экспресс-тесты с высокой специфичностью (90%) и чувствительностью (95%) [30, 31]. Точная этиологическая диагностика возможна только при помощи культурального исследования или использования экспресс-теста, который определяет БГСА в мазке из ротоглотки. При несоблюдении правил техники забора мазка для исследования культуры, неправильной транспортировке клинических образцов в лабораторию результаты будут неточными. [33]. Стремление избежать этих недостатков привело к разработке экспресс-тестов для выявления БГСА напрямую в мазке из ротоглотки. Все доступные на данный момент тесты можно разделить на 3 поколения. В первых двух поколениях тесты, основанные на обнаружении антигена группы полисахарида БГСА. Разница в том, что тест, основанный на реакции агглютинации, это поколение I (латекс-агглютинация), и на основе тестов II поколения - иммуноферментный анализ, иммунохроматография или оптический иммуноферментный анализ. III поколение тестов, основанных на выявлении специфических сайтов БГСА ДНК (ДНК-гибридизация, полимеразная цепная реакция). Тесты разных поколений отличаются по своей чувствительности и специфичности. Низкой чувствительности и специфичности тестов в поколение I - 55 и 90%,

соответственно [37]. Значительно выше эти показатели тестов II поколения - 87 и 97%, соответственно [38, 39, 40]. Только в системах третьего поколения чувствительность 98% и специфичность 100%, что сопоставимо с культуральным исследованием [46, 34, 41]. Чувствительность экспресс-тестов первых двух поколений не является фиксированной и зависит от количества микроорганизмов в материале и тяжести клинической картины. Чем ниже оценка по клинической шкале, и чем меньше число БГСА, тем меньше чувствительность системы [42, 43]. В различных условиях чувствительность экспресс-тестов может варьировать в пределах 10-95%, а специфичность - в диапазоне 90-100% [34]. Действующие в настоящее время руководства по лечению тонзиллофарингита (IDSA - Infectious Diseases Society of America, ASIM - American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, American Academy of Family Physicians и US Centers for Disease Control and Prevention) отличаются подходами к эмпирической терапии и необходимости обязательного лабораторного подтверждения наличия β -гемолитического стрептококка группы А (БГСА). Согласно руководству IDSA, не следует проводить культуральное исследование у детей и взрослых с очень низким риском стрептококковой инфекции и у взрослых с отрицательным результатом экспресс-теста. Рекомендуется назначать антибиотики только при положительном результате культурального исследования или экспресс-теста [44].

«Национальное руководство по лечению острых фарингитов у детей» Итальянского национального института здоровья, оценивая специфичность и прогностичность экспресс-теста на БГСА как очень высокие, не рекомендует проводить культуральное исследование у детей при наличии отрицательного результата [45]. Аналогичные данные приводятся и испанскими авторами, которые доказали абсолютную корреляцию отрицательных результатов экспресс-тестирования с отсутствием роста при параллельной микробиологической диагностике [46].

Таким образом, клинический метод не позволяет определить этиологию достоверно, наиболее достоверным является микробиологический культуральный метод, однако результат исследования будет известен только через 1–2 суток после взятия материала, а также необходимо наличие лаборатории, способной корректно провести такое исследование, перспективным методом диагностики является использование экспресс-тестов на БГСА при острых тонзиллофарингитах, который в современной клинической практике во всем мире рассматривается как рутинный метод диагностики и определения показаний к назначению антибактериальной терапии. К сожалению, в Казахстане внедрение этой методики происходит крайне медленно, и проблема необоснованно широкого назначения системных антимикробных средств при нестрептококковых тонзиллофарингитах остается актуальной. Накопленный опыт позволяет с уверенностью рекомендовать экспресс-диагностику БГСА-инфекции для широкого внедрения в повседневную работу амбулаторно-поликлинической сети и приемных отделений инфекционных и многопрофильных стационаров. Снижение избыточной антибактериальной нагрузки, сокращение стоимости диагностики и лечения — неоспоримые преимущества указанного метода.

1.4 Современные принципы антибиотикотерапии ОТФ

Воспалительные заболевания ЛОР-органов составляют 87% от всех обращений к врачу-оториноларингологу и являются поводом для назначения антибактериальной терапии в 31% случаев всех назначений антибиотиков [4].

В США более 60% больных острой респираторной вирусной инфекцией получают системные противомикробные средства. [7].

В Казахстане противомикробные препараты применяются в 90% случаев [8], хотя только пяти детям из 10 при ОРВИ нужны антибиотики, что может быть связано с недостаточным знанием этиологии заболевания, принципов рациональной антимикробной терапии, свой вклад вносит самолечение

населения в виду безрецептурного отпуска антибактериальных препаратов в РК. [8].

Лечение заболевания подбирается в зависимости от возбудителя.

Терапия легких случаев острых тонзиллофарингитов обычно проводится путем назначения местных антибактериальных, противовоспалительных и обезболивающих средств и направлена на облегчение состояния пациента. В большинстве случаев первичные симптомы - сухость, першение, саднение, боль в горле, являются признаками острого или обострения хронического фарингита. При остром фарингите не требуется назначение антибиотиков, так как в 70% случаев он провоцируется вирусами [47].

Согласно опросам, 95% врачей назначают детям с простудой одно или несколько лекарств, и около 60% этих препаратов – антибиотики. Частота побочных эффектов антибиотиков достаточно высока. Одно из официальных исследований показало, что 4% детей, принимавших пенициллин, и 29% детей, принимавших ампициллин, страдали от поноса, рвоты и сыпи. Эти эффекты не относятся к серьезным, но в среднем у 2% детей, принимавших антибиотики, развивались тяжелые побочные реакции [48].

В то же время, недооценивается тяжесть заболевания, так как клиническая картина среднетяжелых и тяжелых инфекций бактериального генеза диктует необходимость системного назначения антибиотиков, не дожидаясь результатов микробиологического исследования, которое занимает несколько дней. В связи с этим остается актуальной проблема рационального выбора антибактериального средства для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей [49, 50].

Попытки систематизировать и стандартизировать тактику лечения острых тонзиллофарингитов в течение последних лет вылились в создание множества национальных и международных клинических рекомендаций и систематических обзоров, таких как: «Анализ рекомендаций международных руководств по лечению острых фарингитов у взрослых и детей» (обзор 12 руководств, E. Chiapinni и соавт., 2011); «Рекомендации по ведению боли в

горле» (Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням, под рук-вом проф. P. Huovinen, 2012); «Практическое руководство по диагностике и лечению БГСА-фарингитов» (Американское общество по инфекционным болезням, IDSA, 2012) и др.

Выбор препарата для антибактериальной терапии должен основываться на его спектре действия, охватывающем выделенный или предполагаемый возбудитель, чувствительный к данному антибиотику, фармакокинетических свойствах антибактериального средства, обеспечивающих его проникновение в терапевтической концентрации в соответствующие ткани, клетки и жидкости организма, данных о безопасности антибиотика (побочных эффектах, противопоказаниях и возможном нежелательном взаимодействии с другими лекарствами), характеристиках лекарственной формы, способе введения и режиме дозирования, обеспечивающих высокий комплаенс терапии, фармакоэкономических аспектах лечения [50].

В настоящее время в качестве практически единственного показания к системной противомикробной терапии у иммунокомпетентных лиц рассматривается стрептококковый (БГСА) генез воспаления.

Традиционно препаратом выбора при БГСА-тонзиллите являются пенициллины и цефалоспорины и по данным российских исследований, резистентности *in vitro* к β -лактамам у БГСА не наблюдается [51].

Оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов представляется амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по своим фармакокинетическим характеристикам, отличаясь более высокой биодоступностью (95, 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17, 22 и 80% соответственно). Назначение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным в связи с неудовлетворительными фармакокинетическими

характеристиками препарата, в первую очередь с низкой биодоступностью. Применение феноксиметилпенициллина представляется оправданным только у больных младшей возрастной группы, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую комплаентность, которая обеспечивается благодаря контролю со стороны родителей, чего нельзя сказать о подростках. Также следует с осторожностью применять препарат больным аллергическим диатезом и бронхиальной астмой. При беременности и в период грудного вскармливания возможен прием феноксиметилпенициллина, однако перед началом лечения следует тщательно взвесить ожидаемую пользу его применения для матери и потенциальный риск для плода или ребенка.

Растущее число неудач пенициллинотерапии может быть отражением увеличения в популяции численности носителей БГСА – лиц, у которых ротоглотка колонизирована А-стрептококками, но клинические симптомы инфекции отсутствуют. По данным метаанализа (Children's Hospital of Pittsburgh, General Academic Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine, 3414 Fifth Ave, Pittsburgh, PA 15213-2583, USA. nader.shaikh@chp.edu), частота асимптомного БГСА-носительства среди детей колебалась от 3 до 26%, составляя в среднем 12% [52].

Также, исходя из западных источников литературы, до 30% стрептококковых инфекций у детей вызваны БГСА, продуцирующим лактамазу, и являются пенициллин-резистентными [53]. Кроме того, при лечении детей с острыми БГСА-тонзиллитами препаратами пенициллинового ряда высока вероятность рецидива заболевания — до 32% наблюдений [20].

В ряде исследований показано, что БГСА, являющиеся по сути внеклеточными патогенами, могут проникать внутрь эпителиальных клеток слизистой оболочки дыхательных путей и таким образом быть защищенными от действия бета-лактамовых антибиотиков [54].

Наряду с пенициллинами заслуживает несомненного внимания представитель оральных цефалоспоринов I поколения цефадроксил,

высокая эффективность которого в терапии БГСА тонзиллитов, а также хорошая переносимость подтверждены в многочисленных клинических исследованиях [55].

Для оценки эффективности и профиля безопасности цефадроксила в сравнении с феноксиметилпенициллином при лечении детей с фарингитом и тонзиллитом, вызванными бета-гемолитическим стрептококком группы А, был проведен метаанализ 9 сравнительных исследований, проводившихся в США. Результаты исследования свидетельствуют о достоверно большей эффективности цефадроксила по сравнению с феноксиметилпенициллином в отношении улучшения общего состояния пациентов и бактериологических показателей (91,8% и 81%; 95,8% и 88,7% соответственно). При этом частота развития побочных реакций существенно не отличалась, а комплаентность (следование пациентов назначенному лечению) при применении цефадроксила была по крайней мере не ниже, чем феноксиметилпенициллина [56]. Согласно данным российских исследователей, изучавших применение цефадроксила у детей с острыми воспалительными заболеваниями глотки, околоносовых синусов и среднего уха, препарат эффективен, хорошо переносится, прост в применении, обладает благоприятными профилем безопасности [57]. Однако данный препарат не зарегистрирован в перечне лекарственных средств РК.

В Казахстане зарегистрированы цефалоспорины I поколения: цефалексин, цефазолин, но путь введения этих лекарственных препаратов парентеральный, что резко снижает их применение в амбулаторной практике.

В литературе имеются сообщения о высокой эффективности 5-дневных курсов цефалоспорины II поколения- цефуросима [58], цефалоспорины III поколения- цефиксима [59] при лечении БГСА-тонзиллита у детей и взрослых.

При непереносимости бета-лактамов целесообразно назначение макролидов (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин, джозамицин), которые по противострептококковой активности сопоставимы с пенициллином. 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 значительно сократилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он наиболее часто по сравнению с другими макролидами вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

Следует отметить, что в конце XX века из Японии и ряда стран Европы стали поступать сообщения о возрастании уровня резистентности БГСА к эритромицину и другим макролидам. в настоящее время приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину распространена достаточно широко, в отдельных европейских регионах она превышает 40% [60, 61, 62, 63, 64, 51]. Основные механизмы устойчивости (метилирование и активное выведение) представлены примерно в равной степени. На примере Финляндии было показано, что эта резистентность является управляемым процессом [65]. После того, как устойчивость БГСА к макролидам в этой стране достигла 19%, органы здравоохранения предприняли ряд административных мер и провели широкую разъяснительную кампанию среди населения. Это привело к двукратному снижению потребления макролидов и, как следствие, двукратному снижению частоты штаммов БГСА, устойчивых к упомянутым антибиотикам. в России резистентность БГСА к макролидам колеблется от 4,8 (Центральный регион) до 14% (Урал) [51]. По результатам многоцентрового исследования в различных регионах РФ в 2004–2007 гг. резистентность *S. pyogenes* к 16-членному макролиду джозамицину существенно ниже и максимально составила 0,7% (в Московском регионе) [66]. В литературе имеются сообщения о высокой эффективности 5-дневных курсов кларитромицина [67.] при лечении БГСА-тонзиллита у детей и взрослых.

Однако результаты этих исследований еще не получили официального признания со стороны контролирующих организаций и, по мнению экспертов, должны быть подтверждены в ходе дальнейших крупномасштабных исследований с тщательной микробиологической верификацией и серологическим типированием выделенных БГСА-штаммов.

При БГСА-тонзиллите только в случае непереносимости как бета-лактамов, так и макролидов назначают линкозамиды (линкомицин, клиндамицин), которые также обладают высокой противострептококковой активностью. Однако, линкозамиды рассматриваются как препараты первого ряда для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении различных стоматологических манипуляций у пациентов, оперированных по поводу ревматических пороков сердца, перенесших протезирование клапана (-ов) сердца или его (их) реконструкцию с применением протезного материала.

Универсальной схемы, обеспечивающей 100-процентную элиминацию БГСА из носоглотки, в мировой клинической практике не имеется. Также необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов, ко-тримоксазола (бисептола) и хлорамфеникола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано в связи с высоким уровнем резистентности и, следовательно, низкими показателями эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) также не обосновано по причине низкой исходной противострептококковой активности этих препаратов.

В виду возможной непереносимости, высокой устойчивости к макролидам 2 ряда, тетрациклинам, сульфаниламидам, ко-тримоксазолу (бисептолу) и хлорамфениколу появилась необходимость поиска новых путей диагностики, лечения, исследования локальных данных для выработки алгоритмов диагностики и лечения в РК.

Появление в последние годы новых антибактериальных средств позволило существенно расширить возможности антимикробной терапии БГСА-тонзиллита, однако это не решило данную проблему полностью. В связи

с этим многие исследователи возлагают большие надежды на противострептококковую вакцину. Недавно были опубликованы первые данные клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых ревматогенных штаммов БГСА, которые не вступают 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 каких-либо 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 [68, 69].

На сегодняшний день истинные причины упомянутого «возрождения» высоковирулентной БГСА инфекции остаются полностью не раскрытыми. 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 [27].

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое исследование с участием пациентов представляет собой ретроспективно - проспективное неконтролируемое открытое поперечное клинико-микробиологическое исследование. Планируемое количество наблюдений – 250 человек в возрасте от 18 до 50 лет.

Исследование выполнено на базе КГП «Поликлиника №1» г. Караганды, КГП «Поликлиника №4» г. Караганды в период с 2014 по 2016 гг. Объектом клинико-лабораторных исследований были 50 пациентов с диагнозом острый тонзиллофарингит в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст 31 год), мужского и женского пола, разных национальностей.

Исследование включало в себя:

1. Анализ выбора лечения, выбора антибактериального препарата с учетом возбудителя и его чувствительности к АБП по специально разработанной анкете- опроснику (приложение А) и оценка по шкале МакАйзека. Шкала МакАйзека, в основе которой лежит шкала Сентора, кроме описанных четырех признаков, применима для пациентов любого возраста (табл.5). Влияние возраста связано с тем, что дети более подвержены БГСА инфекции, поэтому детский возраст считается фактором, повышающим вероятность БГСА этиологии фарингита, а возраст старше 45, напротив, снижает вероятность выделения БГСА. В связи с этим наиболее удобна клиническая шкала МакАйзека. Наличие симптомов каждого пациента, как показано в таблице 4, соответствует 1 баллу. Суммирование данных, (с поправкой на возраст пациента) дает в результате значение, на основе которого принимается решение. Конечно, алгоритм в коей мере не является полноценной альтернативой для микробиологического исследования, но в то же время, в определенной степени, этому способствует ограничение использования антибиотиков у пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей другой этиологии.

Шкала	дети	взрослые	Клинические данные	Эпидемиологические данные	Лабораторные данные
Бриза	+		+	+	+
МакАйзека	+	+	+		
Сентора	+	+	+		
Уолша		+	+	+	

Таблица 5- Сравнительная характеристика клинических шкал для оценки фарингита

В результате оценки состояния пациента по одной из шкал врач узнает вероятность выделения БГСА при культуральном исследовании (КИ) мазка из ротоглотки. Чем выше суммарная оценка, тем больше вероятность выделения БГСА.

2. Экспресс диагностика острых бактериальных тонзиллофарингитов методом выявления антигенов стрептококков группы А в образцах мазков, взятых из гортани пациента, и подтверждения стрептококковой инфекции группы А по колониям, взятым из культуры клеток проводилась тест системой BinaxNOW® Strep A (рис.1). BinaxNOW® Strep A является мембранным иммунохроматографическим тестом для определения антигена *Streptococcus pyogenes* группы А по мазкам из горла. Полоса кроличьих антител к Strep A, далее называемая Линией Образца адсорбирована в нитроцеллюлозной мембране. Контрольные антитела - кроличьи антитела к IgG козы адсорбированы на той же мембране как вторая полоса - Контрольная Линия. Кроличьи антитела к Strep A и контрольные антитела связаны с визуализирующими частицами, которые высушены на волокнистой инертной основе. Получившаяся подушечка конъюгата вместе с мембраной составляет Тест-Полоску. Эта Тест-Полоска и углубление для удержания тампонов с

мазками из горла смонтированы на противоположных сторонах Тест-Кассеты в виде книги.

Для того чтобы провести тест, образец мазка из горла на тампоне вставляется в Тест-Кассету. Реагенты для экстракции образца добавляются из флаконов-капельниц. Тампон поворачивается три раза. После инкубации в течение одной минуты, Тест-Кассета закрывается, чтобы привести экстрагированный образец в контакт с Тест-Полоской. Антиген Strep A, захваченный иммобилизованными антителами к Strep A связывается с конъюгированными антителами. Иммобилизованные контрольные антитела захватывают второй визуализирующий конъюгат. Положительный результат считывается визуально через 5 минут. Отрицательный результат теста BinaxNOW® Strep A, считанный через 5 минут, указывает на предположительное отсутствие антигена стрептококка группы А.

В случае отрицательного образца, проявляется только розовая/пурпурная Контрольная Линия в верхней половине окна. Эта Контрольная Линия означает, что тест по определению антигена был выполнен правильно, но антиген Strep A не был обнаружен.

В случае положительного образца, проявляются 2 розовые/пурпурные линии. Это значит что антиген Strep A был обнаружен. Образцы с низкими уровнями антигена могут давать слабую Линию Образца.

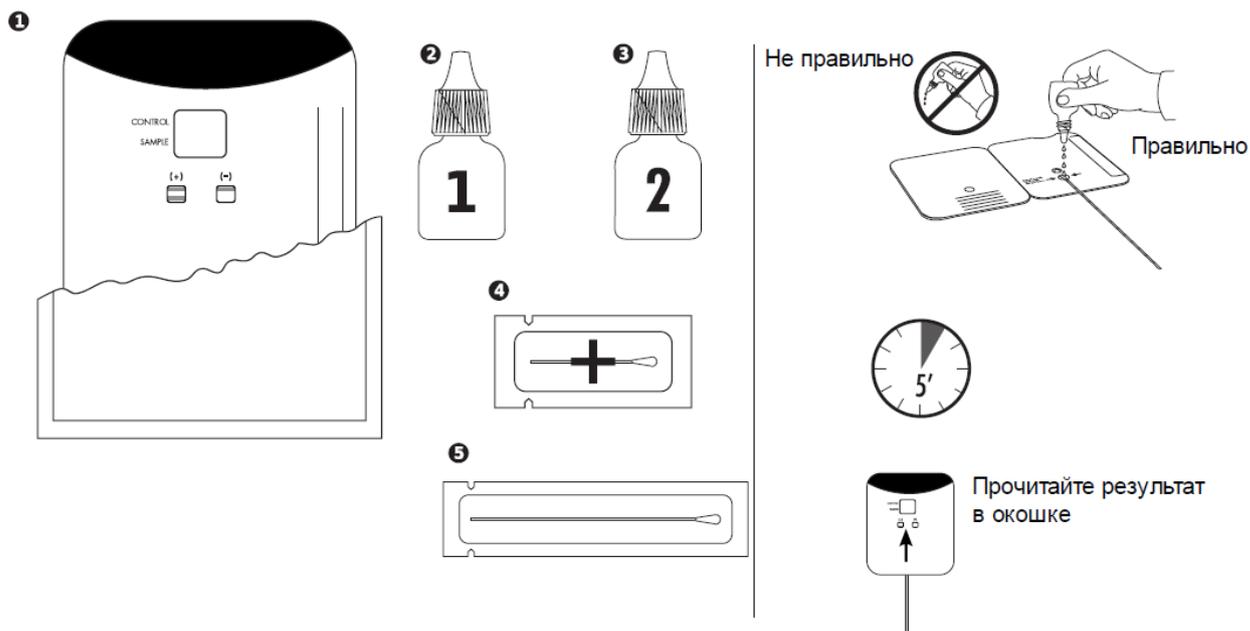


Рисунок 1- Тест- система BinaxNOW®Strep A

Бактериологическое исследование мазка с миндалин. Определение спектра бактериальных возбудителей острых тонзиллофарингитов путем культурального бактериологического исследования материала: было произведено взятие мазков с небных миндалин. Выделение чистых культур проводили стандартными методами. В лаборатории производится исследование классическими методами. На 1 этапе исследования в стерильную посуду (пробирка, колба, флакон) забирают патологический материал. Его изучают за внешним видом, консистенцией, цветом, запахом и другим признаками, готовят мазок, красят и исследуют под микроскопом. Забор будут проводить бактериологической петлей. Чашки закрывают, переворачивают вверх дном, подписывают специальным карандашом и ставят в термостат при оптимальной температуре (37 °C). На 2 этапе исследования на поверхности плотной питательной среды микроорганизмы образуют сплошной, густой рост или изолированные колонии. Особенности роста бактерий на питательных средах являются проявлением их культуральных свойств. Чашки тщательно образом рассматривают и изучают изолированные колонии, которые выросли на поверхности агар. Обращают внимание на величину, форму, цвет, характер

краев и поверхности колоний, их консистенцию и другие признаки. Гладкие и блестящие колонии помечают как S-формы (smooth – гладкий и блестящий), а шершавые – R-формы (rough – шершавый, неравный). Форма шершавых поверхностей также может быть разнообразной: морщинистой, гирозной, бородавчатой, шагреновой, иметь радиальную исчерченность и тому подобное. Подавляющее большинство микроорганизмов образуют бесцветные колонии или мутно молочного цвета.

Однако некоторые из них формируют цветные колонии. Их цвет определяется пигментом, который синтезируют бактерии: белые, кремовые, желтые, золотистые, синие, красные и тому подобное. Исследуемые колонии осторожно, не касаясь других, снимают из поверхности среды и засевают на скошенный агар или на секторы чашки Петри с питательной средой для получения чистой культуры. Пробирки или чашки с посевами помещают в термостат при оптимальной температуре. Бактерии способны вызывать диффузное помутнение среды, цвет его при этом может не изменяться или приобретает цвет пигмента. Такой характер роста чаще всего наблюдается в большинстве факультативно анаэробных микроорганизмов. На 3 этапе исследования изучают характер роста чистой культуры микроорганизмов и проводят ее идентификацию. Сначала обращают внимание на особенности роста микроорганизмов на среде и делают мазок, крася его за методом Грама, с целью проверки культуры на чистоту. Если под микроскопом наблюдают бактерии однотипной морфологии, размеров и тинкториальных (способность краситься) свойств, делают вывод, что культура чиста. В некоторых случаях уже за внешним видом и особенностями их роста можно сделать вывод о виде выделенных возбудителей. Идентификация проводилась методом MALDI-TOF масс-спектрометрии и набору верификационных тестов (PYRA-test, тест с оптохином).

MALDI Матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (от англ. MALDI, Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization) — десорбционный метод «мягкой» ионизации, обусловленной воздействием импульсами лазерного излучения на матрицу с анализируемым веществом. Матрица представляет

собой материал, свойства которого обуславливают понижение деструктивных свойств лазерного излучения и ионизацию анализируемого вещества. MALDI масс-спектрометрия находит свое широкое применение для анализа нелетучих высокомолекулярных соединений (пептиды, белки, углеводы, олигонуклеотиды и др.) Впервые возможность применения матрицы для подавления фрагментации при анализе нелетучих органических соединений на примере белков и пептидов была продемонстрирована в 1987 году группой ученых в Германии (M. Karas and F. Hillenkamp). Обычно используется в сочетании с времяпролетным масс-анализатором. Таким образом, верхний рубеж определяемых масс ограничивается пропускаемой способностью анализатора (около 1MDa). Чувствительность метода: $\ll 1$ фемтомоль.

TOF (Time of Flight - времяпролетный) – принцип устройства анализатора масс-спектрометра, в котором заряженные частицы разделяются по времени пролета определенного расстояния. При этом время пролета частицы пропорционально отношению массы данной частицы к ее заряду (рис.2).

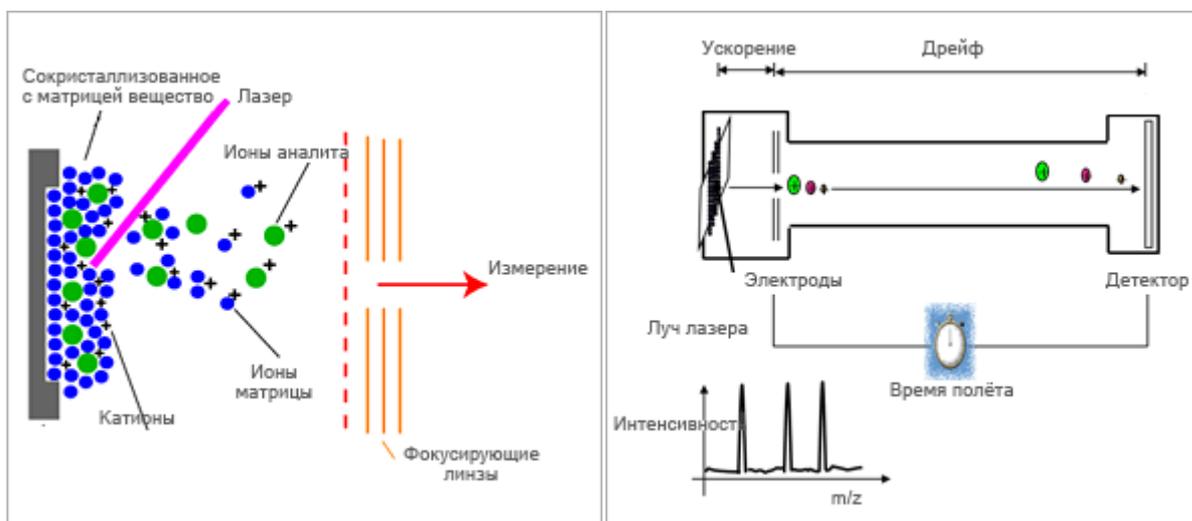


Рисунок 2 - Принцип работы MALDI TOF масс-спектрометра

Диагностические диски с Оптохином рекомендуются для простой первичной индикации *Streptococcus pneumoniae*.

Принцип метода:

Тест основан на чувствительности *Streptococcus pneumoniae* к оптохину (этилгидрокупреин гидрохлорид). Вокруг импрегнированного диска образуется зона задержки роста *Streptococcus pneumoniae*, в то время как другие *Str. viridans* gr. Резистентны к оптохину или образуют очень маленькую зону задержки роста.

3. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам диско-диффузионным методом CLSI. Определение чувствительности к антимикробным препаратам проводили на среде Mueller–Hinton (табл.), с добавками для бактерий со сложными питательными потребностями. Инокулят– стандарт McFarland 0.5.

Приготовление инокулята:

- Для приготовления инокулята используется метод прямого суспендирования в стерильном изотоническом растворе колоний чистой 18-24 часовой культуры бактерий, выросшей на плотной неселективной питательной среде.
- Для этого стерильной бактериологической петлей или ватным тампоном необходимо собрать несколько (если возможно) морфологически схожих колоний, чтобы избежать отбора атипичных вариантов и суспендировать полученный материал в стерильном изотоническом растворе.
- Довести бактериальную суспензию до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда, что приблизительно соответствует нагрузке $1-2 \times 10^8$ КОЕ/мл (для *Escherichia coli*) путем добавления в суспензию микробной массы или разбавления ее стерильным изотоническим раствором.
- Данный метод может быть использован для приготовления суспензий всех бактерий, включая микроорганизмы со сложными питательными потребностями, таких как *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, β -гемолитические и другие стрептококки.
- Полученная суспензия должна строго соответствовать плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда. Использование суспензии

более высокой или низкой плотности может приводить к формированию зоны подавления роста меньшего или большего диаметра, соответственно.

- Для измерения концентрации суспензии рекомендуется использовать фотометрические устройства, калиброванные по стандартам мутности МакФарланда в соответствии с инструкцией производителя.
- Плотность суспензии также может быть определена путем визуального сравнения со стандартом мутности 0,5 по МакФарланду на белом фоне с черными линиями. Перед использованием стандарт мутности следует энергично встряхнуть на вортексе. Для приготовления суспензии *Streptococcus pneumoniae* предпочтительно использовать колонии, выросшие на кровяном агаре.
- Суспензия должна быть использована в течение 15 минут оптимально, но не позднее 60 минут после приготовления.

4. Интерпретация результатов будет производиться в соответствии со стандартами CLSI.

Антибиотик	Диаметр зоны задержки роста, мм		
	Резистентный	Умереннорезистентный	Чувствительный
Пенициллин (диск с оксациллином)	-	-	≥ 20
Эритромицин	≤ 15	16-20	≥ 21
Тетрациклин	≤ 18	19-22	≥ 23
Триметоприм/сульфа метоксазол	≤ 15	16-19	≥ 20
Хлорамфеникол	≤ 20	-	≥ 21
Офлоксацин	≤ 12	13-15	≥ 16

Таблица 6.- Критерии интерпретации чувствительности *S.pneumoniae* диско-диффузионным методом на среде Мюллера – Хинтона

2.1 Критерии включения в исследование

- возраст от 18 до 50 лет,
- верифицированный диагноз острый тонзиллофарингит,
- клинические признаки бактериального тонзиллофарингита на момент начала наблюдений.
- объективными клиническими признаками бактериального тонзиллофарингита (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).

Критерии исключения:

- дети,
- беременные и лактирующие женщины,
- наличие сопутствующих инфекционных заболеваний,
- пациенты, принимающие антибактериальные, иммуномодулирующие, гормональные препараты.

2.2 Характеристика клинического материала

Проводился ретроспективный анализ 200 карт амбулаторных больных, пролеченных по поводу острого тонзиллофарингита в КГКП «Поликлиника №1» и в КГКП «Поликлиника №4» в 2014 году. Исследование включало в себя анализ выбора лечения, выбора АМС с учетом возбудителя и его чувствительности к АМС.

Наиболее часто заболевание встречалось в возрасте 32 лет (35% 95%ДИ). В 65% (95%ДИ) случаев заболевание встречалось у женщин, в 35% (95%ДИ) - у мужчин. Средний возраст больных – 31 год.

Исследование выполнено на базе КГП «Поликлиника №1» г. Караганды, КГП «Поликлиника №4» г. Караганды в период с 2014 по 2016 гг. Объектом клинико-лабораторных исследований были 50 пациентов с диагнозом острый тонзиллофарингит в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст 31 год), мужского и женского пола, разных национальностей.

Наиболее часто заболевание встречалось в возрасте 34 лет (40% 95%ДИ). В 57% (95%ДИ) случаев заболевание встречалось у женщин, в 43% (95%ДИ)- у мужчин. Средний возраст больных – 31 год.

3 АНАЛИЗ ПРАКТИКИ НАЗНАЧЕНИЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОВ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Проводился ретроспективный анализ 200 карт амбулаторных больных, пролеченных по поводу острого тонзиллофарингита в КГКП «Поликлиника №1» и в КГКП «Поликлиника №4» в 2014 году. Исследование включало в себя анализ выбора лечения, выбора АМС с учетом возбудителя и его чувствительности к АМС.

Наиболее часто заболевание встречалось в возрасте 32 лет (35%). В 65% случаев заболевание встречалось у женщин, в 35% - у мужчин. Средний возраст больных – 31 год. Во всех случаях назначалась антибактериальная терапия.

№	Температура тела >38 °С	Отсутствие кашля	Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	Отечность миндалин и наличие экссудата	3-14	15-44	45 и более
1	1	1				1	
2		1	1				1
3	1		1			1	
4		1		1		1	
5	1	1				1	
6	1		1				1
7	1	1				1	
8	1		1				1
9	1		1			1	
10	1	1				1	
11	1	1				1	
12		1	1				1
13	1	1				1	

14	1		1			1
15	1	1			1	
16	1		1			1
17	1		1		1	
18	1	1			1	
19	1	1			1	
20		1	1			1
21	1	1			1	
22	1		1			1
23	1	1			1	
24	1	1			1	
25	1		1			1
26	1	1			1	
27	1		1			1
28	1				1	
29	1	1			1	
30	1	1			1	
31		1				1
32	1	1			1	
33	1					1
34	1	1			1	
35	1		1			1
36	1		1		1	
37	1	1			1	
38	1	1			1	
39		1				1
40	1	1			1	
41	1		1			1
42	1	1			1	

43	1		1			1
44	1					1
45	1					1
46		1				1
47		1				1
48		1				1
49			1			1
50						1
51	1					1
52		1	1			1
53	1		1			1
54		1		1		1
55	1	1				1
56	1		1			1
57	1	1				1
58	1		1			1
59	1		1			1
60	1	1				1
61	1	1				1
62		1	1			1
63	1	1				1
64	1		1			1
65	1	1				1
66	1		1			1
67	1		1			1
68	1	1				1
69	1	1				1
70		1	1			1
71	1	1				1

72	1		1			1
73	1	1			1	
74	1	1			1	
75	1		1			1
76	1	1			1	
77	1		1			1
78	1		1		1	
79	1	1			1	
80	1	1			1	
81		1				1
82	1	1			1	
83	1					1
84	1	1			1	
85	1		1			1
86	1		1		1	
87	1	1			1	
88		1			1	
89		1				1
90	1	1			1	
91	1		1			1
92	1	1			1	
93	1		1			1
94	1				1	
95	1	1			1	
96		1			1	
97		1			1	
98		1			1	
99			1		1	
100						1

101	1	1				1	
102		1	1				1
103	1		1			1	
104		1		1		1	
105	1	1				1	
106	1		1				1
107	1	1				1	
108	1						1
109	1		1			1	
110	1	1				1	
111	1	1				1	
112		1	1				1
113	1	1				1	
114	1		1				1
115	1	1				1	
116	1		1				1
117	1		1			1	
118	1	1				1	
119	1	1				1	
120		1	1				1
121	1	1				1	
122	1						1
123	1	1				1	
124	1	1				1	
125	1		1				1
126	1	1				1	
127	1		1				1
128	1		1			1	
129	1	1				1	

130	1	1				1	
131		1					1
132	1	1				1	
133	1						1
134	1	1				1	
135	1		1				1
136	1		1			1	
137	1	1				1	
138	1	1				1	
139		1					1
140	1	1				1	
141	1		1				1
142	1	1				1	
143	1		1				1
144	1					1	
145	1	1				1	
146		1				1	
147		1				1	
148		1				1	
149			1			1	
150							1
151	1	1				1	
152		1	1				1
153	1		1			1	
154		1		1		1	
155	1	1				1	
156	1		1				1
157	1	1				1	
158	1		1				1

159	1		1			1	
160	1	1				1	
161	1	1				1	
162		1	1				1
163	1	1				1	
164	1		1				1
165		1				1	
166	1		1				1
167	1		1			1	
168	1	1				1	
169	1	1				1	
170		1	1				1
171	1	1				1	
172			1				1
173	1	1				1	
174	1	1				1	
175	1		1				1
176	1	1				1	
177	1		1				1
178	1		1			1	
179	1	1				1	
180	1	1				1	
181		1					1
182	1	1				1	
183	1						1
184	1	1				1	
185	1		1				1
186	1		1			1	
187	1					1	

188	1	1				1	
189		1					1
190	1	1				1	
191	1		1				1
192	1	1				1	
193	1						1
194	1					1	
195	1	1				1	
196		1				1	
197		1				1	
198		1				1	
199			1			1	
200							1

Таблица 7- Оценка по шкале МакАйзека

Как показал анализ клинических данных по шкале МакАйзека: в 71 % случаев - оценка ниже 2 баллов, то есть риск БГСА инфекции составил менее 11%, что трактуется как отсутствие необходимости в дальнейшем обследовании и лечении. То есть, вероятно, в этих случаях небактериальная инфекция, которая не требует специфической терапии. А в 29 % случаях составила более 3 баллов, что говорит о том, что риск БГСА инфекции 28-35% и трактуется как необходимо проведение экспресс метода и антибактериальная терапия, только в случае положительного результата (табл.7).

Во всех случаях антибактериальные препараты назначались эмпирически, без предшествующего бактериологического исследования или экспресс метода диагностики БГСА.

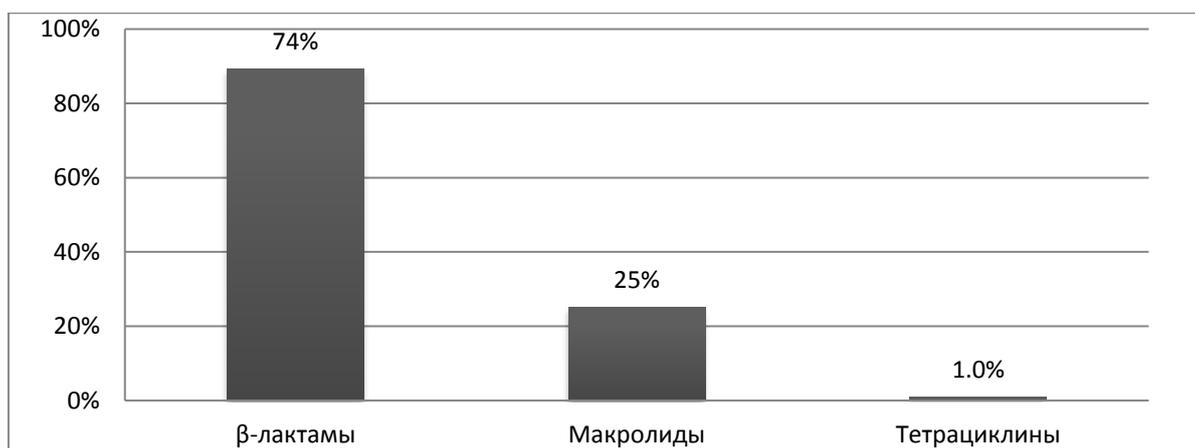


Диаграмма 1 - Частота назначений различных групп антибактериальных препаратов

Частота назначений различных групп антибактериальных препаратов показана на диаграмме 1. При оценке выбора антибактериальной терапии врачи отдавали предпочтение β-лактамам (73,2%) и макролидам (25,1%).

Среди антибиотиков главную позицию занимали β-лактамы. Их получали 96 больных (73,2%). Среди них первое место по частоте назначения занял полусинтетический пенициллин - амоксициллин (59%), который в ряде российских и зарубежных клинических руководств является препаратом выбора при лечении данного заболевания. Выбор полусинтетических пенициллинов оправдан, так как основными возбудителями ОТФ являются *S.Pyogenes* (β-гемолитический стрептококк серогруппы А (БГСА) и *S. pneumoniae* [1,2,3,4].

На втором месте макролидные антибиотики, которые согласно международным руководствам, сравнительно редко являются для врачей препаратами выбора при терапии острого тонзиллита, их назначают, как препараты выбора при аллергии к β-лактамам антибиотикам в анамнезе, в нашем исследовании использовались в 25,1% случаев (у 33 больных). Однако, наличие аллергических реакций к β-лактамам антибиотикам в анамнезе не было указано. Также по данным доказательной медицины макролиды

рассматриваются как препараты первой линии в тех случаях, когда предполагается хламидийная этиология респираторного заболевания (отсутствие отчетливого токсикоза и лихорадки; затяжной характер заболевания, главным симптомом которого является длительный навязчивый сухой кашель типа “стакатто”) или его микоплазменная этиология (осенний период; длительная выраженная фебрильная лихорадка; упорный навязчивый, нередко ночной кашель), что также не было указано.

Предпочтение было отдано макролиду третьего поколения- азитромицину, главное преимущество препарата – это довольно короткий срок лечения, так как все антибиотики, которые предназначаются для лечения острых тонзиллофарингитов, должны приниматься в течении 10 дней, а лечение азитромицином назначается на 5 дневный курс. Из группы тетрациклинов в двух случаях был назначен доксициклин, однако он рекомендуется в качестве альтернативного средства для эмпирической антибактериальной терапии ОТФ тяжелой степени тяжести при аллергии на пенициллин Побочные эффекты антибиотикотерапии (аллергические реакции) не отмечались.

На третьем месте препарат из группы ингибиторзащищенных пенициллинов – амоксициллин/клавуланат (13,7%). В двух случаях (1%) применялся цефазолин - цефалоспориновый антибиотик 1 поколения, хотя в анамнезе не было указаний на использование пенициллинов в предшествующие месяцы или при рецидивирующих респираторных инфекциях [3,5,8]. Также препарат применяется парентерально и кратность введения должна составлять 3-4 раза в сутки, что не приемлемо в амбулаторных условиях. В двух случаях (1%) был назначен доксициклин (группа тетрациклинов).

На диаграмме 2 показана частота назначений различных антибактериальных препаратов.

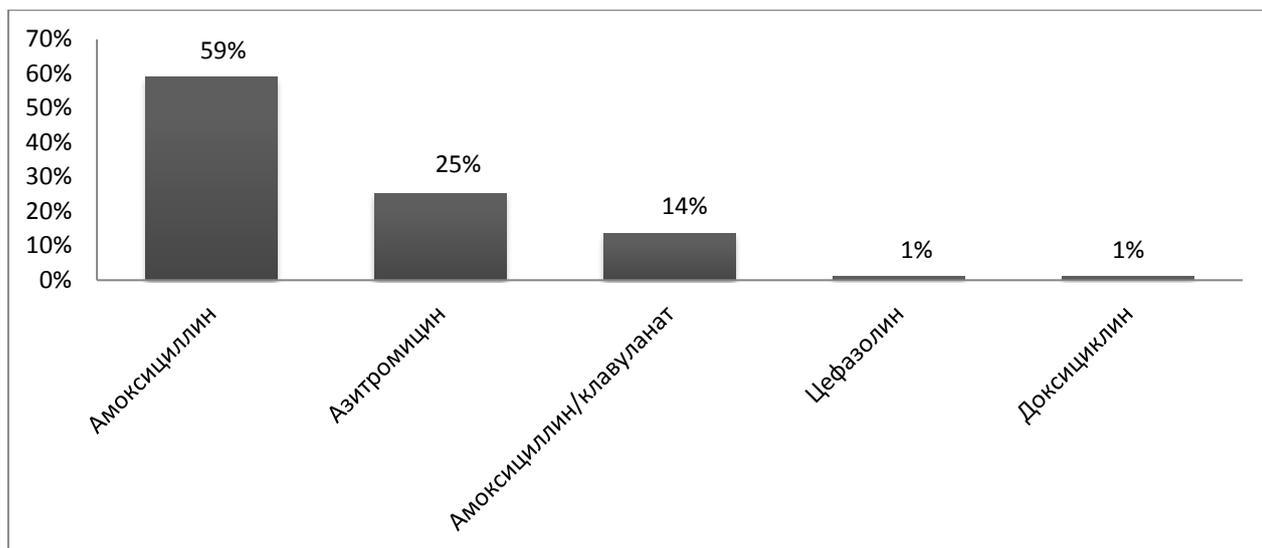


Диаграмма 2 - Частота назначений различных антибактериальных препаратов

Амоксициллин наиболее часто назначался в дозе 500 мг (62%), реже - 750 мг (38%), при назначении амоксициллин/клавуланат большинство врачей использовали дозу 250 мг (71%) и 500 мг (29%), цефазолин 100% врачей назначали в дозе 1,0 г., азитромицин во всех случаях назначали в дозировке 500 мг., при назначении доксициклина врачи использовали дозировку 100 мг.

При анализе применения антибиотиков на уровне поликлиники 2 при острых тонзиллофарингитах во всех случаях назначался β -лактамный антибиотик- амоксициллин, что весьма обосновано, о чем выше указано.

Однако, обратило на себя внимание не соблюдение кратности введения препаратов и назначение неадекватной длительности курса терапии. Так, амоксициллин назначался в дозировке 500мг, кратность приема варьировала: в 1-м случае назначался однократно в сутки, в 5-ти - двукратно, в 6-ти случаях трехкратно. С учетом фармакокинетики амоксициллина [8], кратность его назначения должна быть не менее 3-х раз в сутки. Рекомендованный режим дозировки 0,5г 3 раза в сутки [3,7,8,12]. Длительность курса антибиотикотерапии при данном заболевании в 70% случаев составляла 5 дней, в 30% - 7 дней. Рекомендуется продолжать антибактериальную терапию

при лечении тонзиллитов и фарингитов не меньше 10 дней (исключение – азитромицин), что является неременным условием для эрадикации возбудителя и предупреждения осложнений [3, 5, 7, 12].

Дефекты при расчете дозы антибактериального препарата обнаружены лишь в 3 случаях (1,5%). У 46 пациентов (23%) отмечено уменьшение кратности приема препарата в течение суток. Так, кратность приема цефазолина в обоих случаях составляла 2 раза в сутки, хотя, учитывая фармакокинетику данного препарата, кратность введения должна составлять 3-4 раза в сутки. У 96 (48%) – сокращение продолжительности курса антибиотикотерапии.

Путь введения АБП в 99 % случаях был пероральный, что обосновано на амбулаторном этапе лечения.

К сожалению, судить о полноте выздоровления, ориентируясь на данные карт амбулаторного больного, не представляется возможным, т. к. практически полностью отсутствует лабораторный контроль в динамике терапии.

Анализ лекарственной терапии показал, что в среднем пациенты получали 3 лекарственных препарата: антибиотик, пребиотик (хилак-форте), нестероидный противовоспалительный препарат (парацетамол), то есть полиграгмазии и нежелательных лекарственных взаимодействий в назначениях врачей не выявлено. Обращает на себя внимание, что врачи при назначении лекарственных препаратов использовали преимущественно коммерческие наименования или лишь в 25% случаев используются международное непатентованное наименование.

Таким образом, определение этиологического фактора ОТФ на амбулаторном этапе не проводилось, выявлена гипердиагностика бактериального ОТФ и чрезмерное назначение антибактериальных препаратов., что в свою очередь ведет к антибиотикорезистентности микроорганизмов. Выбор антибактериальной терапии без верификации этиологического фактора соответствовал клиническим протоколам, хотя в 71% случаев по шкале МакАйзека оценка была ниже 2 баллов, то есть риск БГСА составил менее 11%,

что означает отсутствие необходимости в дальнейшем обследовании и лечении. А в остальных случаях составила более 3 баллов, что говорит о том, что риск БГСА инфекции 28-35% и необходимо проведение экспресс метода и антибактериальная терапия, только в случае положительного результата.

Несмотря на то, что выбор стартовой терапии соответствовал современным рекомендациям, в половине случаев были несоблюдения кратности приема, дозировок и длительности курса лечения, что вероятно связано с недостаточными знаниями врачами фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, что еще в большей степени могут усугублять проблему антибиотикорезистентности.

3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СПЕКТРА ОСНОВНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВЫДЕЛЕННЫХ ЧИСТЫХ КУЛЬТУР К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ.

Исследование выполнено на базе КГП «Поликлиника №1» г. Караганды, КГП «Поликлиника №4» г. Караганды в период с 2014 по 2016 гг. Объектом клинико-лабораторных исследований были 50 пациентов с диагнозом острый тонзиллофарингит в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст 31 год), мужского и женского пола, разных национальностей.

Наиболее часто заболевание встречалось в возрасте 34 лет (40%, 95%ДИ). В 57% (95%ДИ) случаев заболевание встречалось у женщин, в 43% (95%ДИ)- у мужчин. Средний возраст больных – 31 год.

На первом этапе проводился анализ выбора лечения, выбора АМС с учетом возбудителя и его чувствительности к АМС по специально разработанной анкете- опроснику (приложение А) и оценка по шкале МакАйзека.

№	Температура тела >38 °С	Отсутствие кашля	Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	Отечность миндалин и наличие экссудата	3-14	15-44	45 и более
1	1	1				1	
2		1	1				1
3	1		1			1	
4				1		1	
5	1	1				1	
6	1		1				1
7	1	1				1	
8	1		1				1

9	1		1			1	
10	1	1				1	
11	1					1	
12			1				1
13	1	1				1	
14	1		1				1
15	1	1				1	
16	1		1				1
17	1		1			1	
18	1					1	
19	1	1				1	
20		1	1				1
21	1					1	
22	1		1				1
23	1	1				1	
24	1	1				1	
25	1		1				1
26	1	1				1	
27	1		1				1
28	1		1			1	
29	1					1	
30	1	1				1	
31		1					1
32	1	1				1	
33	1						1
34	1	1				1	
35	1		1				1
36	1		1			1	
37	1	1				1	

38	1	1				1	
39							1
40	1	1				1	
41	1		1				1
42	1					1	
43	1		1				1
44	1					1	
45	1	1				1	
46		1				1	
47		1				1	
48		1				1	
49			1			1	
50							1

Таблица 8- Оценка по шкале МакАйзека

Как показал анализ клинических данных по шкале МакАйзека: в 68% (95%ДИ) случаев - оценка ниже 2 баллов, то есть риск БГСА инфекции составил менее 11% (95%ДИ), что означает отсутствие необходимости в дальнейшем обследовании и лечении. А в 32% (95%ДИ) случаях составила более 3 баллов, что говорит о том, что риск БГСА инфекции 28-35% (95%ДИ) и необходимо проведение экспресс метода и антибактериальная терапия, только в случае положительного результата (табл. 8).

1.Экспресс диагностика острых бактериальных тонзиллофарингитов методом не выявила антигены стрептококков группы А в образцах мазков, взятых из гортани пациента, и соответственно не подтвердила наличие стрептококковой инфекции группы А по колониям, взятым из культуры клеток.

2. По результатам микробиологического исследования не было роста в 81%, то есть заболевание имело вирусную этиологию- 81%, в 19%- бактериальную флору (диагр.3).

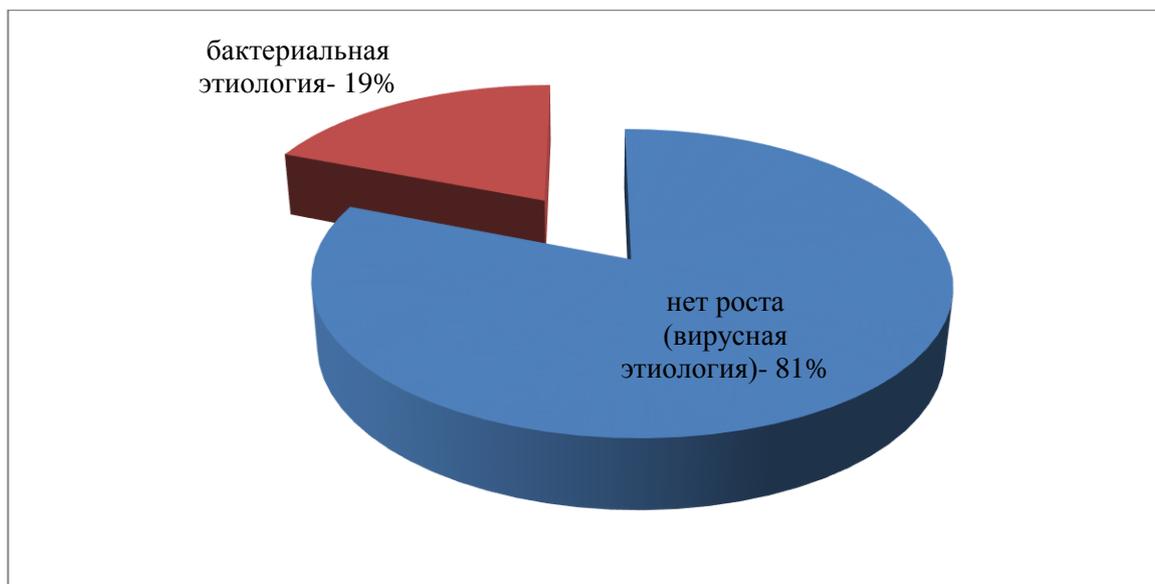


Диаграмма 3- Этиология острого тонзиллофарингита

Бактериальная флора была представлена следующими микроорганизмами: у 30 (60% 95%ДИ) — *S. pneumoniae*, у 10 (20% 95%ДИ) — *K. pneumoniae*, значительно реже — *E. cloacae* (7 случая, 15% 95%ДИ). У остальных 5% (95%ДИ) (3) пациентов высевались в единичных случаях *S. aureus*, двух и более причинно значимых возбудителей острого тонзиллофарингита не встречалось. Бактериальная флора острого тонзиллофарингита показана на диаграмме 4.

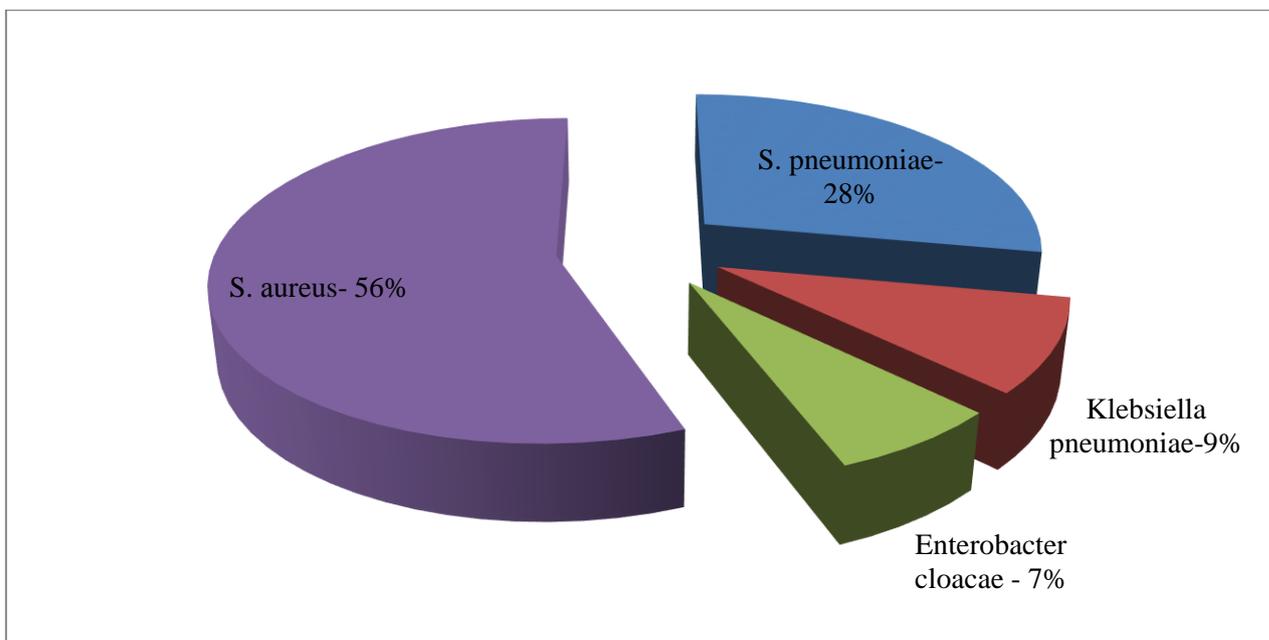


Диаграмма 4- Бактериальная флора острого тонзиллофарингита

Из них доля грамположительных микроорганизмов составила- 65% (95%ДИ), грамотрицательных- 35% (95%ДИ).

Таким образом, этиологическим фактором преимущественно является небактериальная флора, бактериальная флора составила 19% (95%ДИ), представлена преимущественно представлена *S. pneumoniae*. И ни в одном из случаев не был выявлен БГСА. Хотя, по данным литературы среди бактериальных возбудителей наиболее важным является *S. pyogenes* (б-гемолитический стрептококк группы А), вызывающий среди взрослых пациентов (приблизительно в 5–15%случаев) заболевания. Более редкими бактериальными возбудителями являются стрептококки других серологических групп, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Arcanobacterium hemolyticum*, *Haemophilus Influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Согласно полученным результатам, основанным на определении чувствительности штаммов *S.pneumoniae* к антибиотикам *in vitro* было установлено, что выделенные микроорганизмы проявляли чувствительность к природным пеницилинам (бензилпеницилину), к полусинтетическим

пенициллинам, защищенным клавулановой кислотой (амоксициллин/клавуланат), хлорамфениколу, линкомицину, макролидам 3-го поколения (азитромицин) и ванкомицину (табл. 9).

Антибиотик	Диаметр зоны задержки роста <i>S. pneumoniae</i>
Пенициллин	29
Амоксициллин/клавуланат	27
Хлорамфеникол	27
Линкомицин	26
Азитромицин	20
Ванкомицин	20

Таблица 9- Результаты определения чувствительности *S. Pneumoniae* к антибактериальным препаратам

Микроорганизмы *K.pneumoniae* и *E.cloacae* в нашем исследовании оказались чувствительными к цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксим), карбопенемам (имипенем, меропенем), хлорамфениколу и полусинтетическим пенициллинам, защищенным клавулановой кислотой (амоксициллин/клавуланат).

Реже встречающиеся возбудители тонзиллита *S.aureus* в подавляющем своем большинстве были также чувствительны цефалоспорином 2-го поколения (цефокситим), оксазолидонам (линезолид), аминогликозидам 2-го поколения (гентамицин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, расшифровка этиологии острого тонзиллита имеет большое практическое значение, поскольку от нее зависит выбор лечения: при стрептококковом тонзиллите требуется антибактериальное лечение, а при вирусных тонзиллитах достаточно симптоматической терапии. Бактериологическое исследование в амбулаторных условиях практически никогда не проводится, а антибиотики получают 95% пациентов с жалобой на боль в горле. В соответствии с имеющимися международными рекомендациями, экспресс-тестирование на БГСА является равнозначной альтернативой культуральному исследованию при первичной диагностике острого тонзиллита, однако в Казахстане экспресс-тест на амбулаторном этапе редко используется, несмотря на свои преимущества. Для определения тактики ведения пациентов с острым тонзиллофарингитом на амбулаторном этапе необходимо знание современных данных по диагностике и антибактериальной терапии острых тонзиллофарингитов, особенностей течения острых тонзиллофарингитов, локального спектра основных бактериальных возбудителей, их антимикробной резистентности.

Ранняя рациональная антибактериальная терапия больных острым тонзиллофарингитом, а также носителей β -гемолитического стрептококка группы А способствует быстрому купированию очагов и предупреждает развитие серьезных осложнений.

Следует отметить, что лечение больного с острым бактериальным тонзиллофарингитом может быть успешным лишь с учетом индивидуальных особенностей пациента, характера возбудителя и специфических свойств конкретного антибактериального препарата. Выбор препарата для эффективного проведения эмпирической, а затем и направленной терапии должен проводиться с позиций доказательной медицины. Вопрос о применении системной или местной антибактериальной терапии решается всегда с учетом состояния пациента, в ряде случаев возможно сочетание методов. Наряду с

этиотропной терапией следует осуществлять и патогенетические воздействия, а при необходимости применять симптоматические средства.

Несомненно, важнейшей составляющей успеха борьбы с микроорганизмами, обладающими приобретенной устойчивостью к антимикробным препаратам, является конструирование новых поколений препаратов, способных эту устойчивость преодолеть. К числу таковых относятся ингибиторзащищенные пенициллины, карбапенемы, "респираторные" фторхинолоны, оксазолидиноны, кетолиды, стрептограмин, липопептиды и т.п. Не следует, однако, полагать, будто антибактериальные препараты нового типа способны в полной мере разрешить проблему приобретенной резистентности микроорганизмов: последняя может быть сведена к биологически детерминированному минимуму лишь в результате рационального применения антибактериальных препаратов - как широко распространенных, так и вновь разрабатываемых. Именно рационализация применения антибактериальных препаратов, как альтернатива бесконтрольному их применению, является вектором, определяющим стратегическое направление в решении проблемы лечения и профилактики данного заболевания.

Анализ результатов, полученных в исследовании, позволяет обосновать и сделать следующие **выводы**:

1. Анализ практики назначений антибиотиков на амбулаторном этапе выявил необоснованное лечение антибактериальными препаратами, несоблюдения кратности приема, длительности курса лечения.

2. Бактериальная флора острых тонзиллофарингитов у взрослых на амбулаторном этапе выявляется лишь в 19%. Основными выделенными микроорганизмами были: *S. pneumoniae* 60 % и *K. pneumoniae* 20%, реже встречались *E. cloacae* -15% и *S. aureus*- 5%. Наиболее активными в отношении доминирующей группы являлись: природные пенициллины (бензилпенициллин), полусинтетические пенициллины, защищенные

клавулановой кислотой (амоксициллин/клавуланат), хлорамфеникол, линкомицин, макролиды 3-го поколения (азитромицин) и ванкомицин.

3. В качестве препаратов выбора для стартовой и эмпирической терапии бактериальных острых тонзиллофарингитов у взрослых на амбулаторном этапе могут рассматриваться: природные пенициллины и полусинтетические пенициллины, защищенные клавулановой кислотой, хлорамфеникол, линкомицин, макролиды 3-го поколения. Однако, природные пенициллины применяются парентерально и кратность введения должна составлять 3-4 раза в сутки, что не приемлемо в амбулаторных условиях.

Для диагностики бактериальной микрофлоры данного заболевания на амбулаторном этапе рекомендовано применение клинической шкалы МакАйзека, а при подозрении на инфекцию, вызванную БГСА- использование экспресс- метода VimaxNOW®Strep A.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для определения тактики ведения пациентов с острым тонзиллофарингитом на амбулаторном этапе необходимо повышение уровня знаний и навыков практикующих врачей по современным методам диагностики и принципам рациональной антибиотикотерапии. В этой связи, желательно внедрение и использование разработанного на основе полученных данных клинического алгоритма ведения больным с бактериальным ОТФ на амбулаторном этапе (рис. 3), позволяющего при первом осмотре больного предположить наличие БГСА инфекции глотки и экспресс-тестирование на БГСА.

Полученные данные по локальному спектру основных бактериального ОТФ у и определение чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам могут быть использованы при пересмотре клинического протокола острый и хронический фарингит.

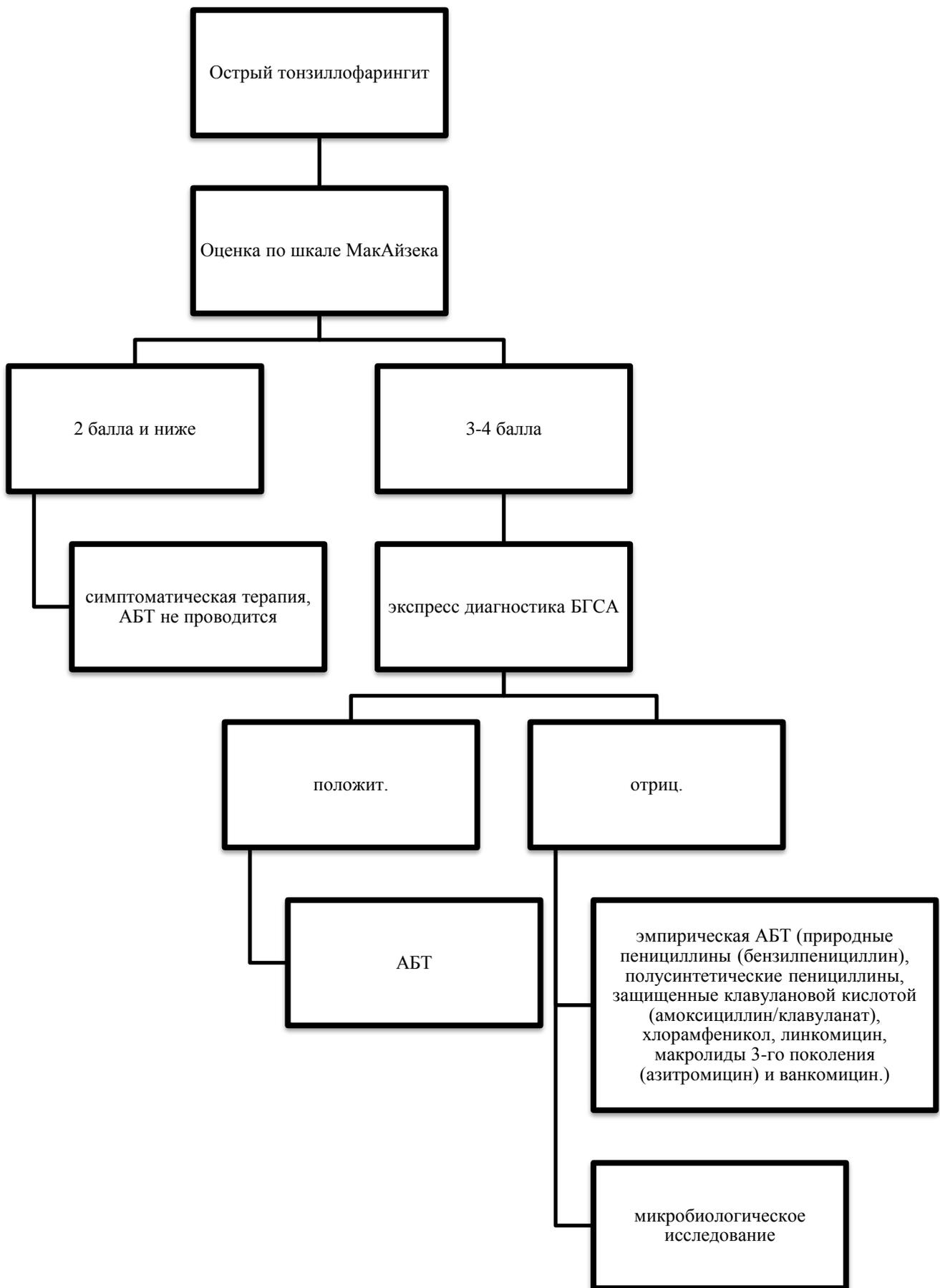


Рисунок 3- Алгоритм ведения пациентов с острым тонзиллофарингитом на амбулаторном этапе

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Тонзиллофарингиты / Х. Т. Абдулкеримов, Т. И. Гаращенко, В. И. Кошель, С. В. Рязанцев, В. М. Свистушкин; под ред. С. В. Рязанцева. //СПб.: Полифорум Групп.- 2014. - 40 с.
2. Empirical first-line antibioticotherapy in adult rural patients with acute respiratory tract infections / L.Panasiuk, W.Lukas, P. Paprzycki //Ann. Agric. Environ. Med. – 2007.-14 (2).- P.305–311.
3. Некоторые психологические аспекты проблемы «качества жизни» человека // В. И. Бабияк, М. И.Говорухин, В. В. Митрофанов // Российская оториноларингология.- 2004.-1 (8).-3-6
4. Рациональная антибактериальная терапия воспалительных заболеваний в оториноларингологии на современном этапе / М.П. Николаев // Русский медицинский журнал 2006.-14.-22.-274.- С.1632—1636.
5. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения больных острым тонзиллитом и паратонзиллярным абсцессом / А.И. Ярцев // диссертация кандидата медицинских наук.- Санкт-Петербург.-2013.- 120 с.: ил..
6. Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзиллитов у детей / А.С. Дарманян // диссертация кандидата медицинских наук.- Москва.- 2010.
7. Эмпирическая антибактериальная терапия при острых воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей / В.М. Свистушкин // Русский Медицинский Журнал.- 2005. - том 13. - № 4. - С.216-219.
8. Д.С. Нугманова/ VNews.kz 2013.
9. Микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и патологии /А.И. Извин, Л.В. Катаева// Вестник оториноларингологии. -2009.- № 2. -С. 64-68.
10. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение // В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, А.С. Дарманян //Фарматека 2009.-14.- С.65–69.

11. Антибактериальная терапия ЛОР- заболеваний в детском возрасте / Т.И. Гаращенко, Л.С. Страхунский // В книге: Детская оториноларингология-руководство для врачей *Antibacterial Therapy of ENT-diseases at Children's Age. In the Book: Pediatric Otorhinolaryngology: Guidelines for Doctors*/под ред. М. Р. Богомилевского, В.Р. Чистяковой.-Медицина.- 2005.-С.275–317.
12. *Streptococcus pyogenes*. /Wong A., Wong M. // В кн. Руководство по инфекционному контролю в стационаре. Пер. с англ. / Под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж-П. Бутцлера. Смоленск:МАКМАХ.-2003.-С.200–204.
13. Диагностика и лечение тонзиллита у детей с позиций доказательной медицины / Т.В. Спичак // Вопросы современной педиатрии.-2010 г.-9.-2.- С.130-135.
14. Эпидемиология и инфекционные болезни /Ю.М.Тимофеева // Медицина.- 2008.- № 5.- С.30—34.
15. Особенности клиники и лечения тонзиллита, вызванного пиогенным стрептококком / М.И. Ершова, В.П. Протасеня, В.П. Молочный // Дальневосточный журнал инфекционной патологии.- 2007. - 10. - С. 87-91.
16. Multilocus sequence typing of *Streptococcus pyogenes* representing most known emm types and distinctions among subpopulation genetic structures / K.F. McGreor, B.G. Splatt, A. Kalia // *Journal Bacteriology*, -2004. - 186(13). — P.4285—4294.
17. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / под ред. проф. В.Н. Тимченко — 3-е изд., исправленное и дополненное — СПб.: Спецлит, 2008. — 607 с.
18. Стрептококковая инфекция при хроническом тонзиллите / Г.С. Мальцева // *Consilium medicum*. — 2009. — № 3.- С.71-77.
19. Streptococcal infection, tourette syndrome, and OCD: Is there a connection? / A. Schrad, G A. Schag, R. Gildred, G. Giovannoni//*Neurology*, 2009.- Vol.73(16).- P. 1256—1263.

20. Антибактериальная терапия при остром тонзиллофарингите у детей / М. Р. Богомильский // Consilium medicum Педиатрия.- 2005.- 7(1).- С.15-18.
21. Клиника, диагностика и лечение тонзиллярной патологии (пособие для врачей) / А.И. Крюков // 2011. -32 р.
22. Ангина. В книге: Отоларингология: национальное руководство / Л.А. Лучикин // 2008. - С.652–673.
23. Nation wide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Surveillance Committee of Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Association for Infectious Diseases, and Japanese Society for Clinical Microbiology in 2009: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility / A. Watanabe, K. Yanagihara, T. Matsumoto, S. Kohno// J Infect Chemother 2012.- 18(5).-P. 609–620.
24. Стрептококковая инфекция у детей и подростков / В.А. Анохин // Практическая медицина. Общество с ограниченной ответственностью «Практика». — 2008.- №31. - С.8-14.
25. Распространенность и клинико-эпидемиологическая характеристика генерализованных форм стрептококковой (группы А) инфекции /Н.И.Брико, В.И.Покровский, Н.А.Малышева, О.В.Зарйратьянц // Эпидемиология и инфекционные болезни : науч.— практ. журн. — М. : Медицина, 2008. — № 5. — С.30—34.
26. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2013 году.- Статистический сборник.- Астана.- 2013.- 356с.
27. А-стрептококковый тонзиллит: современные вопросы антибактериальной терапии. / Б.С. Белов, Т.П. Гришаева // Педиатрическая фармакология.- 2007.-3.- С.58-66.
28. Протоколы диагностики и лечения заболеваний МЗ РК.- Алматы.- 2013.- С.353.

29. Дифференциальная диагностика острых бактериальных и вирусных тонзиллитов у детей / М.Д. Бакрадзе, А.С. Дарманян// Вопросы диагностики в педиатрии.- 2009 г.- 1.- 2.-С. 56-61.
30. Relationship between clinical likelihood of group A Streptococcal pharyngitis and the sensitivity of rapid antigen-detection test in pediatric practice / M. B. Edmonson., K. R. Farwell //Pediatrics. -2005.-115 (2).-P. 280–285.
31. Rapid antigen detection testing in diagnosing group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis / A. K. Leung, R. Newman, A. Kumar, H. D. Davies // Expert Rev. Mol. Diagn. -2006.- 6 (5).- P. 761–766.
32. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of Group A streptococcal tonsillopharyngitis / J.R. Casey, M.E. Pichichero // Clin Infect Dis.-2005.-40.-P.1748-1755.
33. Современные методы микробиологической диагностики при обострении хронических и острых формах тонзиллитов у детей / В.А. Белов // Вопросы современной педиатрии .- 2012.- 2.- С. 128-131.
34. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита / К. В.,Шпынев, В. А. Кречиков // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия.- 2007.- 9 (1).- С. 20–33.
35. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования / С. Н. Козлов, Л. С. Страчунский, С. Рачина // Терапевтический архив.- 2004.- 5.- С. 45–51.
36. Acute infections of the upper respiratory tract — factors that contribute to diagnosis and antibiotic prescription decisions / Z. Vranjes, V. Katic, N. Vinter-Repalust, L. Jurkovic // Acta Med. Croatica.- 2007.- 61 (1).- 83–90.
37. Clinical evaluation of a latex agglutination test for streptococcal pharyngitis: performance and impact on treatment rates./ T. A. Lieu, G. R. Fleisher, J. S. Schwartz // Pediatr. Infect. Dis. J..-1988.-7.- P. 847–854.
38. Sensitivity of a rapid antigen detection test for group A streptococci in a private pediatric office setting: answering the Red Book’s request for

- validation. / C. E. Armengol, T. A. Schlager, J. O. Hendley // *Pediatrics*.- 2004.- 113.- P.924–926
39. Performance characteristics and utilization of rapid antigen test, DNA probe, and culture for detection of group A streptococci in acute care clinic/ K. C. Chapin, P. Blake, C. D. Wilson // *J. Clin. Microb.* -2002.- 40.- P. 4207–4210.,
40. Streptococcal pharyngitis: impact of high-sensitivity antigen test on physician outcome / C. A. Needham, K. A. McPhearson, K. H. Webb // *J. Clin. Microb.*- 1998.- 36.- P. 3468–3473
41. Rapid detection of *Streptococcus pyogenes* in pediatric patient specimens by DNA probes. / L. L. Steed, K. Korgenski, J. A. Daly // *J. Clin. Microbiol.* - 1993.- 31.- P. 2996–3000.
42. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population / M. C. Hall, B. Kieke, R. Gonzales // *Pediatrics*. -2004.-114.-P. 182–186.
43. Importance of inoculum size and sampling effect in rapid antigen detection for diagnosis of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis / B. Kurtz, M. Kurtz, M. Roe // *J. Clin. Microbiol.* -2000.- 38.- P. 279–281.
44. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults/ McIsaac W.J., Kellner J.D., Aufricht P., Vanjaka A.// *JAMA*. — 2004. — 291. — P.1587–1595. Erratum in: *JAMA*. — 2005. — 294. — 2700.
45. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines / E. Chiappini, N. Principi, N. Mansi, A. Serra // *Clin. Ther.* – 2012.- 34 (6).- P. 1442–1458.
46. Use of the rapid antigen technique in the diagnosis of *Streptococcus pyogenes* pharyngotonsillitis / Regueras de Lorenzo G., P. M. Santos Rodriguez, Villa Bajo L., Perez Guirado A.// *M. Ann. Pediatr. (Barc.)*. -2012.-77 (3).-P. 193–199.

47. Монотерапия при воспалительных заболеваниях глотки / Н. Л. Кунельская, Г.Н.Изотова, Ю.В.Лучшева, М. А. Рябова// Вестник оториноларингологии.- 2007.- 6. - С.54-56.
48. Местная терапия при фарингите / Ю.В.Лучшева, Г.Н. Изотова // РМЖ.- 2011.- Т. 19.- № 6 (400). -С. 420–426.
49. Применение макролидов при внебольничных респираторных инфекциях / Н.В. Захаров, О.И. Карпов // Российский медицинский журнал. – 2007. – №18. – С. 32– 40.
50. Выбор антибиотиков при внебольничных инфекциях дыхательных путей / С.В. Лукьянов // Заместитель главного врача. - 2007. -№ 8.- С. 101–108.
51. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I /Р.С. Козлов, О.В. Сивая, К.В. Шпынев // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия.- 2005.-7 (2).- С.154–166.
52. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis/ N.,Shaikh, E. Leonard, J.M. Martin // Pediatrics.- 2010. -Vol. 126.- № 3. - P. 557–564.
53. Penicillin tolerance and treatment failure in group A streptococcal pharyngotonsillitis / G. J. van Asselt, R. P. Mouton, C. P. van Boven //Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. -1996.-15 (2).- P.107–115.
54. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and path genetic implications / E.L.Kaplan, G.S.Chhatwal, M. Rohde // Clin. Infect. Dis. -2006. -Vol. 43. -№ 11. - P. 1398–1406.
55. Ревматологические аспекты острого стрептококкового тонзиллита и современные подходы к его антибактериальной терапии / Б.С. Белов, В.А. Насонова, Т.П. Гришаева // Клиническая антимикробная химиотерапия.- 2000.-2.-С.4-10.

56. Перспективы антибиотикотерапии респираторных инфекций в России / С.В. Сидоренко // *Consilium medicum*. «Медиа Медика», Экстравыпуск, - 2009– 5-6.- С. 21-22.
57. Антибиотикотерапия при острых респираторных заболеваниях у детей / Г.А. Самсыгина // *Педиатрия*. *Consilium medicum*.- 2005.-2.- С.4-8.
58. Short course therapy with cefuroxime axetil for group A streptococcal tonsillopharyngitis in children / S. Mehra, M. van Moerkerke, J. Welck, G. Sverrisson // *Pediatr. Infect. Dis. J.*- 1998. -Vol. 17.- № 6. -P. 452–457.
59. 5-day therapy of bacterial pharyngitis and tonsillitis with cefixime: comparison with 10-day treatment with penicillin / D.Adam, U. Hostalek, K. Troster // *Klin. Pediatr.* -1996. -Vol. 208. -№ 5. -P. 310–313.
60. Macrolide resistance in group A beta haemolytic *Streptococcus* isolated from outpatient children in Latvia / D. Zavadska Berzi.a D., Druka.ska L., N. Pugacova // *APMIS*. -2010.- Vol. 118.- № 5.- P. 366–370.
61. Rapid inversion of the prevalences of macrolide resistance phenotypes paralleled by a diversification of T and emm types among *Streptococcus pyogenes* in Portugal / Silva-Costa C., Ramirez M., Melo-Cristino J. // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2005.- Vol. 49. -№ 5.- P. 2109–2111.
62. Activity of telithromycin compared with seven other agents against 1039 *Streptococcus pyogenes* pediatric isolates from ten centers in central and eastern Europe (CCE) / B. Bozdogan, P.C. Appelbaum, L.M. Kelly, D.B. Hoellman // *Clin. Microbiol. Infect.*-2003. -Vol. 9. - P. 741–745.
63. Resistance to erythromycinerythromycin and telithromycin in *Streptococcus pyogenes* isolates obtained between 1999 and 2002 from Greek children with tonsillopharyngitis: phenotypic and genotypic analysis / I.N. Grivea, A. Al-Lahham, G.D. Katopodis, G.A. Syrogiannopoulos // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2006. -Vol. 50. -№ 1.- P. 256–261.
64. A rapid increase in macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* isolates in Poland during 1996–2002 / K. Szczypa, E.Sadowy, R. Izdebski, W. Hryniewicz // *J. Antimicrob. Chemother.* -2004. -Vol. 54. -№ 4.- P. 828–831.

65. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland / H. Seppälä, T. Klaukka, J. Vopio-Varkila, A. Muotiala // *N. Engl. J. Med.* -1997. -Vol. 337.- № 7. -P. 441–446.
66. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в РФ / С.В. Сидоренко, С.А. Грудинина, О.Ю.Филимонова, Л.Г. Столярова // *Клиническая фармакология и терапия.*- 2008.-17-2.- С. 1-4.
67. Clarithromycin suspension vs penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis / J.,McCarty, J.A. Hedrick, W.M. Gooch // *Adv. Ther.* -2000.- Vol. 17. -№ 1. -P. 14–26.
68. Safety and immunogenicity of 26-valent group A streptococcus vaccine in healthy adult volunteers / S.A. McNeil, S.A. Halperin, J.M. Langley, B. Smith // *Clin. Infect. Dis.* -2005. -Vol. 41.- № 8.- P. 1114–1122.
69. Фармакотерапия А-стрептококкового тонзиллита как основа первичной профилактики ревматической лихорадки /Б.С. Белов, О.Л. Белова// *ЭФ. Ревматология. Травматология. Ортопедия.*-2011 г.-2.- С. 12-18.
70. I.Azizov, A. Lavrinenko, D. Babenko, A. Goncharov, N. Bisenova.-Karaganda State Medical University, Scientific Center, Karaganda.-Kazakhstan.-S-Petersburg Med. Univ., Karagandy, S-Petersburg.-Russia .-National Scientific Medical Center, Scientific Center, Astana.- Kazakhstan.
71. I.Azizov, A. Lavrinenko, D. Babenko, A. Goncharov, N. Bisenova.-Karaganda State Medical University, Scientific Center, Karaganda.-Kazakhstan.-S-Petersburg Med. Univ., Karagandy, S-Petersburg.-Russia .-National Scientific Medical Center, Scientific Center, Astana.- Kazakhstan.
72. I.Azizov, D. Babenko, A. Lavrinenko, I. Belyaev, K. Toleubekov.- Karaganda State Medical University, Scientific Center, Karaganda.-KZ.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Анкета - опросник для ретроспективного анализа назначений антибактериальных препаратов на амбулаторном уровне

1. Ф.И.О. _____

2. Номер амбулаторной карты _____

3. Год рождения _____

4. Адрес, _____ контактный телефон _____

5. Место работы, _____ должность _____

6. Основной диагноз _____

7. Осложнения основного заболевания _____

8. Сопутствующие заболевания: _____

9. Анамнез заболевания: _____

10. Анамнез

жизни: _____

11. Аллергоанамнез _____

12. Наследственность _____

13. На основании чего поставлен
диагноз _____

14. Методы диагностики и
результаты _____

15. Сколько раз проводился бакпосев (даты)

16. Результаты_____

17. Сколько раз проводилось исследование на чувствительность к антибиотикам (даты)_____

18. Какими лекарственными препаратами проводилось лечение (указать коммерческое название и МНН)_____

19. Дозировки _____

20. Путь введения _____

21. Сколько _____ составлял _____ курс
лечения _____

22. Когда _____ наступал
эффект _____

23. Были ли побочные действия, на какой препарат, в виде чего
проявлялись _____

24. Когда _____ проводилось _____ последнее _____
антибиотиками _____

25. Какими антибиотиками (указать коммерческое название и
МНН) _____

26. В _____ какой
дозировке _____

27. Сколько _____ составлял _____ курс
лечения _____
