

УДК [616.327-002-02:579.862.1]-07

Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита

К.В. Шпынев, В.А. Кречиков

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Частота назначения антибактериальных препаратов при фарингите в России неоправданно высока. В большинстве случаев заболевание имеет вирусную этиологию и назначение антибиотиков не обосновано. Бета-гемолитический стрептококк серогруппы А является единственным распространенным бактериальным возбудителем фарингита, при выделении которого необходима антибактериальная терапия. В статье рассматриваются вопросы этиологии фарингитов, клиническая картина стрептокок-

кового фарингита, разработанные на сегодняшний день клинические шкалы, помогающие в интерпретации клинической ситуации; описаны современные принципы микробиологической диагностики стрептококкового фарингита. Подробно обсуждается оптимальная тактика сочетания клинической оценки и микробиологического обследования пациента, а также предлагаются диагностические алгоритмы.

Ключевые слова: *Streptococcus pyogenes*, стрептококковый фарингит, диагностика.

Current Approaches to Diagnosis of Streptococcal Pharyngitis

K.V. Shpynev, V.A. Kretchikov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The antimicrobial agent prescription rate in patients with pharyngitis is excessively high in Russia. Most cases of the disease are caused by viruses, thus administration of antimicrobials is often unjustified. The only common bacterial cause of pharyngitis that requires antimicrobial treatment is a β -hemolytic group A streptococci. This paper reviews data on etiology and clinical presentation of streptococcal pharyngitis, currently used clinical scores,

and modern principles of microbiological diagnosis of the disease. Optimal strategy of combining clinical assessments with microbiological tests is discussed in detail. Several algorithms for the diagnosis of streptococcal pharyngitis are included.

Key words: *Streptococcus pyogenes*, streptococcal pharyngitis, diagnosis.

Контактный адрес:

Шпынев Константин Вячеславович
214019, г. Смоленск, а/я 74

Вопрос диагностики *стрептококкового фарингита* (СФ) привлекает к себе внимание по нескольким причинам. Во-первых, в развитых странах именно боль в горле является одной из ведущих причин обращения за медицинской помощью [1, 2]. Во-вторых, СФ 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, включая фарингит, являются одной из причин необоснованного применения антибиотиков [3, 4]. Результаты недавнего многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования в России показали, что бактериологическое исследование в амбулаторных условиях практически никогда не проводится, а антибиотики получают 95% пациентов с жалобой на боль в горле (рис. 1). Выбор антибактериальных препаратов для терапии фарингита также не является рациональным: в 71% случаев назначаются антибиотики, которые не рекоменду-

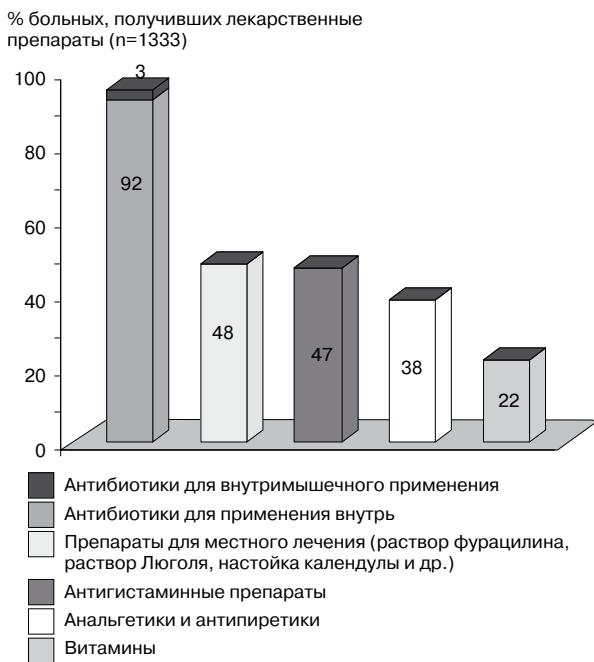


Рис. 1. Лекарственные препараты, наиболее часто назначаемые в России при остром фарингите [5]

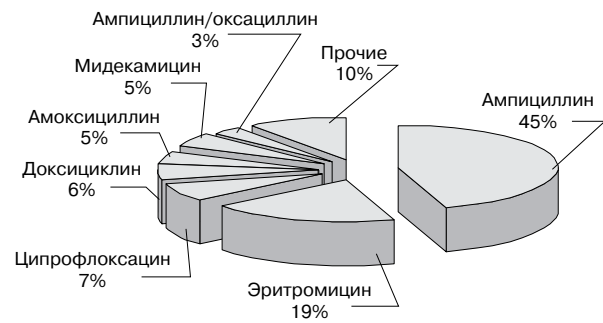


Рис. 2. Частота назначения в поликлиниках различных антибиотиков при лечении фарингита [5]

ются для терапии СФ (ампициллин, ципрофлоксацин и эритромицин) (рис. 2). Неоправданно высокая частота назначения *антимикробной терапии* (АМТ) наблюдается и в других странах. В США в 1989–1999 гг. антибиотики назначались 73% пациентов с жалобой на боль в горле, из них 68% получали «нерекомендуемые» препараты, к которым относили все, кроме пенициллина и эритромицина [1]. В Турции антибиотики назначались 95% пациентов с диагнозом острого фарингита [6].

Терминология. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделяются стрептококковый фарингит (J02.0) и стрептококковый тонзиллит (J03.0). В литературе при описании инфекции ротоглотки встречаются термины «фарингит», «тонзиллит» и «тонзиллофарингит», причем под первым зачастую понимается поражение как слизистой глотки, так и миндалин. В ведущих зарубежных изданиях чаще используется понятие «фарингит». В Национальной медицинской библиотеке США (MEDLINE) чаще встречаются публикации, в которых используется термин «*streptococcal pharyngitis*», реже – «*streptococcal tonsillitis*» и гораздо реже – «*streptococcal tonsillopharyngitis*». Для удобства в данной статье используется термин «фарингит», обозначающий воспаление структур глотки, включая и небные миндалины.

Изменение подходов к диагностике и терапии. В прошлом, в условиях высокой заболеваемости ОРЛ, опасаясь возможного тяжелого осложнения, врачи назначали антибактериальную терапию большинству пациентов с фарингитом. Риск осложнений при применении антибиотиков расценивался ниже, чем опасность осложнений самой инфекции. Целесообразность такого подхода была доказана в Коста-Рике [7]. До начала 1970-х гг. в этой стране уровень заболеваемости ОРЛ, как и во многих развивающихся странах, был высоким (90 на 100 000 населения). С начала 1970-х гг. всем обратившимся с жалобой на боль в горле при подозрении на СФ

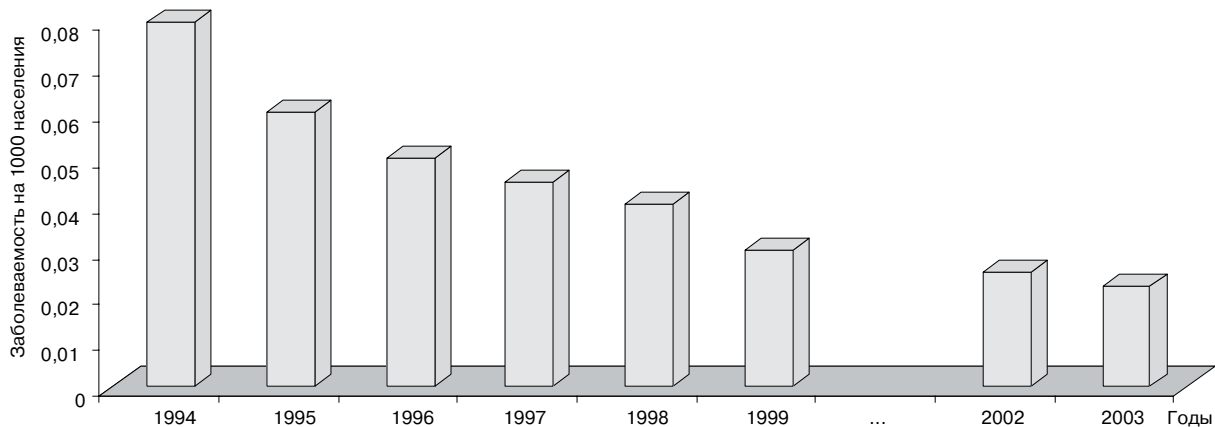


Рис. 3. Первичная заболеваемость ОРЛ в России в 1994–2003 гг. [8, 9]

(на основании клинических данных) обязательно вводился бензатин бензилпенициллин. Внедрение такой тактики привело к резкому снижению заболеваемости ОРЛ (0,9 на 100 000 в 1990 г.) [7]. В настоящее время в развитых странах заболеваемость ОРЛ низка, поэтому, учитывая возможные нежелательные лекарственные реакции, а также связь чрезмерного применения антибиотиков с ростом резистентности к ним микроорганизмов, широкое применение АМТ при фарингите без подтверждения БГСА этиологии заболевания не оправдано. Это относится и к России, где заболеваемость ОРЛ невысока и выявляется четкая тенденция к ее снижению (рис. 3) [8, 9].

Этиология. Выделяют инфекционную и неинфекционную этиологию фарингита. Неинфекционные фарингиты встречаются нечасто и могут наблюдаться при буллезном пемфигоиде, системной красной волчанке, болезни Бехчета, синдроме Стивенса–Джонсона, болезни Kawasaki, при злокачественных новообразованиях, лейкозах, лучевой болезни, а также при воздействии физических факторов (горячей жидкости, кислот, щелочей, облучения и др.) [10, 11]. Более распространенной причиной заболевания является инфекция. Фарингит может вызываться вирусами (риновирусы, коронавирусы, аденовирусы и др.) и бактериями, среди последних: БГСА, β -гемолитические стрептококки серогрупп С и G, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Arcanobacterium haemolyticum* (ранее *Corynebacterium haemolyticum*), *Yersinia enterocolitica*, *Treponema pallidum*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и др. (табл. 1). Наиболее частыми являются вирусные фарингиты, они составляют около 40% в этиологической структуре. На долю бактерий приходится 30% случаев заболевания, наиболее важным из них является БГСА,

Таблица 1. Этиология острого фарингита (дети и взрослые) [10]

Возбудитель	Доля в этиологической структуре, %
Вирусы	
Риновирусы	20
Коронавирусы	≥ 5
Аденовирусы	5
Вирус простого герпеса	4
Вирус парагриппа	2
Вирус гриппа	2
Бактерии	
<i>Streptococcus pyogenes</i> (БГСА)	15–30
β -гемолитические стрептококки групп С и G	5–10
Смешанная аэробная/анаэробная микрофлора	<1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<1
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	<1
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<1
<i>Treponema pallidum</i>	<1
Хламидии	
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Неизвестно
Микоплазмы	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<1
Возбудитель не установлен	30

который среди пациентов до 18 лет вызывает около 35% всех фарингитов, среди взрослых – 10% [12]. В 30% случаев этиологию фарингита установить не удается [10].

Таблица 2. Характерные и нехарактерные признаки СФ ([14] с изменениями)

Характерные признаки*	Нехарактерные признаки
Внезапное появление боли в горле	Ринит
Боль при глотании	Охриплость
Лихорадка выше 38 °С	Кашель
Головная боль	Конъюнктивит
Боль в животе	Стоматит
Тошнота и рвота	Эрозии на слизистой оболочке
Гиперемия слизистой глотки, отечность языка	Диарея
Гнойный экссудат	
Петехии на мягком небе	
Увеличение и болезненность шейных лимфатических узлов	
Скарлатиноподобная сыпь	

Примечание: перечисленные признаки характерны для детей старше 3 лет и взрослых. У детей более младшего возраста признаки СФ отличаются и менее специфичны.

Значение этиологической диагностики фарингита. Точная этиологическая диагностика важна по двум причинам. Во-первых, БГСА – единственный распространенный возбудитель фарингита, при выделении которого показана АМТ. Под словом «распространенный» следует понимать то, что в отличие от *S. diphtheriae*, *N. gonorrhoeae* и *T. pallidum*, выделение которых также требует назначения антибиотиков, БГСА гораздо чаще встречается в повседневной клинической практике, при этом – в различных возрастных группах, независимо от уровня иммунизации (что важно при дифтерии) или характера сексуального поведения пациентов (учитывая гонорею и сифилис). Во-вторых, СФ обязательно должен лечиться антибиотиками, и главной задачей терапии является эрадикация БГСА, так как только в этом случае устраняется риск развития ОРЛ.

Эпидемиологические особенности СФ. Человек, больной или носитель, является единственным резервуаром БГСА. Распространение инфекции происходит в основном воздушно-капельным путем и очень редко регистрируются вспышки, связанные с пищевым и водным путями передачи БГСА [13]. Подъем заболеваемости приходится на зимне-весенний период. Наиболее часто болеют дети в возрасте 5–15 лет [14]. Отмечаются вспышки заболевания в организованных коллективах [13]. Среди взрослых больший риск СФ имеют родители детей школьного возраста, а также лица, чья работа связана с детьми [15].

Клиническая картина. СФ, как правило, начинается внезапно, с лихорадки и боли в горле. Часто пациента беспокоит головная боль и слабость. У

детей нередко отмечаются боль в животе, тошнота и рвота. Боль в горле у детей может быть выражена настолько сильно, что ребенок не только отказывается от пищи, но предпочитает даже не глотать слюну и в результате наблюдается слюнотечение. Пациент может предъявлять жалобы на боль в ухе, но барабанная перепонка при отоскопии не изменена. Задняя стенка глотки гиперемирована, на мягком небе появляются петехии, миндалины увеличены и гиперемированы, на их поверхности и в криптах определяется серо-желтый экссудат, сосочки языка красные и отечные. Характерным является увеличение и болезненность шейных лимфатических узлов, однако присутствие всех этих симптомов у каждого пациента не обязательно [14]. Следует помнить, что СФ может являться одним из симптомов скарлатины.

Отличить СФ от вирусного фарингита, основываясь исключительно на клинических данных, не всегда возможно. Определенное значение имеет использование «негативной» симптоматики, то есть диагностика, основанная на знании симптомов, характерных для вирусных инфекций и не характерных для СФ: кашель, ринорея, стридорозное дыхание, охриплость, конъюнктивит и диарея (табл. 2).

Хотя нет симптомов, позволяющих с точностью поставить или исключить диагноз СФ, следующие четыре признака имеют наибольшее значение в дифференциальной диагностике и говорят за БГСА этиологию: лихорадка выше 38 °С, отечность миндалин и наличие в них экссудата, увеличение и болезненность шейных лимфатических узлов, отсутствие кашля [16].

Таблица 3. Шкала Уолша [17]

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 выделения БГСА при культуральном исследовании, %
<10	4
11-30	18
30-40	36
>41	100

Таблица 4. Шкала Бриза [18]

Время года	Количество баллов	Возраст, лет	Количество баллов	Количество лейкоцитов в крови, 10^3 /мкл	Количество баллов	Симптомы	Баллы		
							да	нет	неизвестно
Февраль Март Апрель	4	5-10	4	8-8,4	1	Лихорадка >38 °С	4	2	2
Январь Май Декабрь	3	4, 11-14	3	8,5-10,4	2	Боль в горле	4	2	2
Июнь Октябрь Ноябрь	2	3 или >15	2	10,5-13,4	3	Кашель	2	4	4
Июль Август Сентябрь	1	≤2	1	13,5-20,4	5	Головная боль	4	2	2
				≥20,5	6	Изменения в глотке	4	1	3
				Неизвестно	3	Изменения шейных лимфоузлов	4	2	3

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

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

Таблица 5. Шкала Сентора [19]

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

(табл. 3), а в 1977 г. В.В. Вреесе (Бриз) [18] разработал шкалу для детей (табл. 4). Позже, в 1981 г., R.M. Centor (Сентор) и соавт. [19] предложили более простую шкалу для взрослых с жалобой на боль в горле (табл. 5). 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. 6).

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 (табл. 7). 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 °С, отсутствие кашля, увеличение и болезненность шейных лимфоузлов, отечность

Таблица 6. Шкала МакАйзека [20]

Критерий	Оценка	
Температура тела >38 °С	1	
Отсутствие кашля	1	
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1	
Отечность миндалин и наличие экссудата	1	
<i>Возраст, лет</i>		
3–14	1	
15–44	0	
45 и более	-1	
Количество баллов	Риск БГСА инфекции, %	Тактика
0	1–2	Нет необходимости в дальнейшем обследовании и лечении
1	5–10	
2	11–17	Бактериологическое исследование мазка, АМТ при положительном результате
3	28–35	
≥4	51–53	Эмпирическое лечение (при высокой лихорадке, плохом общем состоянии и недавнем начале) или микробиологическая диагностика

миндалин и наличие экссудата. Существенным недостатком шкалы Сентора является ее применимость только для взрослых. Шкала МакАйзека, в основе которой лежит шкала Сентора, кроме описанных четырех признаков, применима для пациентов любого возраста. 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.

В результате оценки состояния пациента по одной из шкал врач узнает вероятность выделения БГСА при *культуральном исследовании* (КИ)

Таблица 7. Сравнительная характеристика клинических шкал для оценки фарингита

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

мазка из ротоглотки. Чем выше суммарная оценка, тем больше вероятность выделения БГСА (см. табл. 3–6).

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 сниже-

нием частоты КИ на 36% (рис. 4). 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.

Микробиологическая диагностика

Культуральное исследование. Точная этиологическая диагностика фарингита возможна только с помощью КИ или экспресс-теста, выявляющего БГСА в мазке из ротоглотки [15]. Золотым стандартом обследования пациента с жалобой на боль в горле является КИ мазка из ротоглотки [15]. Техника забора мазка оказывает существенное влияние на чувствительность метода [22]. Мазок берется с помощью тампона с поверхности миндалин, из устьев крипт миндалин и с задней стенки глотки. Не следует прикасаться тампоном к другим участкам слизистой оболочки до и после забора материала. Мазок нельзя забирать вскоре после приема пищи, так как во время еды микроорганизмы механически удаляются со слизистой. Материал не может считаться репрезентативным, если взят после начала АМТ.

Неправильная транспортировка клинического материала в лабораторию снижает чувствительность метода исследования. Материал транспортируется при комнатной температуре. Если время от взятия мазка до посева на питательную среду не превышает 2 ч, можно не использовать транспортные среды, и тампон помещают в стерильную пробирку. Если время превышает 2 ч, то необходимо использовать модифицированную транспортную среду Стюарта. Недопустимо хранить мазок более 24 часов [23]. В случае длительной транспортировки (более 24 ч) используются полоски фильтровальной бумаги [24].

Питательная среда и условия инкубации. Посев исследуемого материала производится на агар с добавлением 5% дефибринированной крови барана, лошади или крупного рогатого скота. В качестве основы для приготовления кровяного агара используют колумбийский агар (Columbia agar) или основу для кровяного агара (Blood agar base). Использование крови человека для приготовления кровяного агара крайне нежелательно, так как в ней содержатся антитела к антигенным структурам БГСА. Воздействие антител на растущие микроорганизмы приводит к изменению морфологии колоний, зоны гемолиза, что затрудняет работу. В крови человека могут содержаться антибиотики, также влияющие на рост БГСА. Цитратная

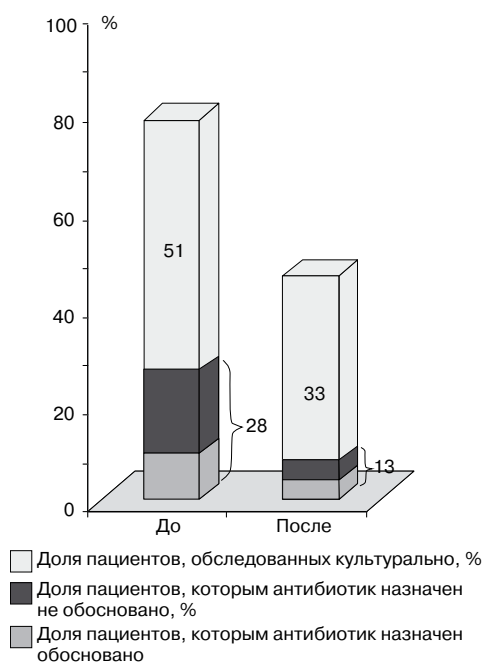


Рис. 4. Эффект от внедрения шкалы МакАйзека в практику обследования и лечения пациентов с фарингитом [21]

Таблица 8. Наборы для определения серогруппы β -гемолитических стрептококков*

Представители	Метод	Производитель
Pastorex Strep A	Латекс-агглютинация	Bio-Rad Laboratories, США
Pastorex Strep B		
Pastorex Strep C		
Pastorex Strep D		
Pastorex Strep F		
Pastorex Strep G		
Pastorex streptogroupe A, B, C, D, F, G		
Streptex		Wellcome Diagnostics, Dartford, Великобритания
Slidex Strepto Kit		bioMerieux, Франция

Примечание: * для определения серогруппы β -гемолитических стрептококков подходят многие экспресс-тесты (табл. 9)

кровь совершенно не пригодна для исследования. Использование многими лабораториями России крови человека, вероятно, является одной из причин низкой частоты выделения БГСА.

Инкубировать чашки необходимо в атмосфере с повышенным до 5–7% содержанием CO_2 . Простым и распространенным методом создания повышенной концентрации CO_2 является использование эксикатора, в который помещается зажженная свеча. Когда свеча гаснет, концентрация CO_2 достигает приблизительно 3%. Однако наиболее эффективным является применение CO_2 -термостата. Для уменьшения доступа кислорода необходимо сделать уколы в агар петлей после распределения материала, так как в анаэробных условиях лучше идет гемолиз. Вокруг уколов зона гемолиза наиболее широкая, что обусловлено ограниченным доступом кислорода в толщу агара. Оптимальная температура инкубации 35–37 °С. Если после инкубации в течение 24 ч нет роста, чашку следует инкубировать еще в течение суток и лишь затем учитывать результат.

Идентификация БГСА проводится на основании морфологических особенностей роста, фенотипических характеристик и антигенной структуры микроорганизма (серологический метод). Гемолитическая реакция стрептококков на кровяном агаре является отправной точкой в идентификации. Для БГСА обязателен β -гемолиз – зона полного просветления вокруг колонии (ширина зоны гемолиза 2–3 мм). *S. pyogenes* образует мелкие округлые колонии серовато-белого цвета 1–2 мм в диаметре с характерным слегка приподнятым центром. Штаммы, продуцирующие обильное количество гиалуроновой кислоты, образуют более крупные колонии – до 2–2,5 мм в диаметре, блестящие, напоминающие своим видом капли росы.

Микроорганизмы других видов рода *Streptococcus*, относящиеся к серогруппе А, формируют очень мелкие (точечные) колонии, зона гемолиза вокруг них уже, гемолиз выражен слабее.

Дальнейшая идентификация БГСА проводится путем определения чувствительности к бацитрацину. Метод основан на способности бацитрацина селективно подавлять рост стрептококков группы А, не подавляя рост других стрептококков. Используются диски, содержащие 0,04 МЕ бацитрацина. Стрептококки групп С и G также чувствительны к бацитрацину, но для подавления их роста нужна более высокая концентрация антибиотика. Поэтому важен выбор диска с содержанием бацитрацина именно 0,04 МЕ. Зона задержки роста >15 мм ориентировочно свидетельствует о принадлежности микроорганизма к серогруппе А.

Серологическая классификация β -гемолитических стрептококков разработана Р. Лэнсфилд (R. Lancefield). На основании антигенных свойств полисахарида клеточной стенки (группового полисахарида) было выделено 13 серогрупп. Серологическая идентификация БГСА основана на выявлении антигена серогруппы А. Так как полисахаридный антиген не является поверхностной структурой клеточной стенки, предварительно необходимо его экстрагировать. После экстракции проводится реакция взаимодействия антигена с антителом, которая визуализируется либо по изменению цвета (иммуоферментный анализ, иммунохроматография, оптический иммунный анализ), либо по видимой агглютинации (коаггутинация или латекс-агглютинация), либо по другим изменениям в зависимости от конкретной тест-системы. Для определения серогруппы используются коммерческие наборы, некоторые из которых приведены в табл. 8.

Таблица 9. Экспресс-тесты для выявления БГСА

Представители поколения	Метод	Производитель	
<i>I поколение</i>			
СТРЕП-Тест	Коаггутинация	НПП Аквапаст, Россия	
Cultirette 10-Minute Group A Strep ID	Латекс-агглютинация	Marion Scientific, США	
<i>II поколение</i>			
BD Directigen EZ Strep A Test		BD Medical Systems, США	
BD Chek Strep A		BD Medical Systems, США	
BD Link 2 Strep A test		BD Medical Systems, США	
QuickVue Dipstick Strep A		Quidel Corporation, США	
STREP A TESTPACK Plus		TESTPACK, Abbott Japan, Япония	
SureStep Strep A Test		Applied Biotech, США	
ColorQuick Strep A Test		Applied Biotech, США	
Signify Strep A		Abbott, США	
Test Pack Strep A OBC II		Abbott, США	
Streptatest	Иммуноферментный анализ, иммунохроматография	Dectra Pharm, Франция	
IM Strep A		International Microbio, Франция	
Quick vue Plus Strep A test		PBS Organics, Франция	
Strep A Quick Stick		Ingen, Франция	
Uni-Gold Strep A		Ingen, Франция	
Streptavit		PBS Organics, Франция	
Streptest		Dectra Pharm, Франция	
Streptop A		AllDiag, Франция	
Clearview Strep A		Oxoid, Великобритания	
Acceava Strep A test		Thermo BioStar, США	
Strep A OIA			BioStar, США
Thermo BioStar OIA		Оптический иммунный анализ	BioStar, США
Strep A OIA Max			BioMedical Diagnostics, Франция
<i>III поколение</i>			
GAS Direct probe test	ДНК-гибридизация	Gen-Probe, США	
LightCycler Strep-A assay	ПЦР	Roche Applied Science, США	

Внутри серогруппы А по антигенным свойствам М-белка Р. Лэнсфилд предложила выделять серотипы. Серотипирование применяется в эпидемиологических целях. На сегодняшний день выявлено более 130 М-серотипов БГСА.

Экспресс-тесты для выявления БГСА в материале. Недостатками КИ является получение ответа через 1–2 дня после забора материала, а также необходимость наличия лаборатории, способной корректно провести такое исследование. Стремление избежать этих недостатков привело к разработке *экспресс-тестов* (ЭТ), позволяющих выявить БГСА непосредственно в мазке из ротоглотки. Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США

(FDA) одобрено около 180 ЭТ, а в мире таких систем существует еще больше [25]. Все доступные в настоящее время ЭТ можно разделить на 3 поколения (табл. 9).

Первые два поколения тестов основаны на выявлении антигена группового полисахарида БГСА. Различия состоят в том, что в основе тестов I поколения лежит реакция агглютинации (коаггутинация или латекс-агглютинация), а тестов II поколения – иммуноферментный анализ, иммунохроматография или оптический иммунный анализ. Тесты III поколения основаны на выявлении специфических участков ДНК БГСА (ДНК-гибридизация, полимеразная цепная реакция). Тесты разных поколений отличаются по чувствитель-

Таблица 10. Распределение пациентов в зависимости от оценки по шкале МакАйзека [36]

Оценка (количество баллов)	Доля пациентов, %
0 и меньше	31,9
1	27,4
2	19,5
3	10,7
≥4	10,5

ности и специфичности. Самая низкая чувствительность и специфичность у ЭТ I поколения – 55 и 90% соответственно [26]. Значительно выше эти показатели у тестов II поколения – 87 и 97% соответственно [27–29]. Приведенные характеристики получены при сравнении тестов с КИ. Лишь системы III поколения имеют чувствительность и специфичность, сравнимые с КИ [30]. Чувствительность ЭТ первых двух поколений не является фиксированной величиной и зависит от количества микроорганизмов в материале и выраженности клинической картины. Чем ниже оценка по клинической шкале и чем меньшее количество БГСА, тем менее чувствительна система [31, 32]. В различных условиях чувствительность ЭТ может колебаться в пределах 10–95%, а специфичность – 90–100% [33].

В России выпускается ЭТ I поколения, основанный на выявлении группового антигена БГСА в реакции коаггутинации (см. табл. 9). В доступной нам литературе мы не нашли данных о чувствительности данного теста, но тот факт, что он относится к тестам I поколения, позволяет отнести его к системам с низкой чувствительностью.

Серологическая диагностика

Применяемые для ретроспективного подтверждения перенесенной БГСА инфекции серологические исследования (определение титра антистрептолизина О, антистрептокиназы, антигиалуронидазы, антидезоксирибонуклеазы В) не подходят для диагностики СФ, так как повышение титра антител начинается лишь спустя 10–14 дней от начала заболевания [34].

Тактика ведения пациентов с подозрением на СФ

Начинать обследование больного необходимо со сбора жалоб, анамнеза и физического исследования, которые при использовании клинической шкалы позволяют узнать вероятность выделения БГСА у данного пациента.

Тактика ведения детей с подозрением на СД.

В связи с тем, что дети входят в группу риска по развитию ОРЛ, главной задачей диагностики и лечения СФ является профилактика этого осложнения [15], основу которой составляет системная АМТ каждого случая СФ. Эффективная профилактика возможна лишь при использовании высокочувствительных методов выявления БГСА. Наибольшую чувствительность даст проведение КИ всем обратившимся с жалобой на боль в горле. Однако даже 100% чувствительность метода диагностики не гарантирует 100% профилактику ОРЛ в популяции. Это объясняется рядом причин. Во-первых, не все пациенты с болью в горле обращаются к врачу, а значит не при каждом случае СФ проводится АМТ. Во-вторых, ОРЛ может осложнять и бессимптомную БГСА инфекцию. Это наблюдалось во время вспышки ОРЛ в 80-е годы прошлого века в США [35], когда у большинства детей ОРЛ развилась после бессимптомной БГСА инфекции. Лишь 17% детей с ОРЛ ранее обращались за медицинской помощью с характерной жалобой на боль в горле. Кроме того, широкое применение КИ неприемлемо и с экономической точки зрения.

Для выявления СФ необходимо проводить бактериологическое обследование пациентов, у которых высока вероятность выделения БГСА [15]. Нет необходимости проводить КИ пациентам с оценкой 1 балл и менее по шкале МакАйзека. Такие пациенты составляют почти 60% от всех обратившихся с жалобой на боль в горле (табл. 10). Вероятность выделения у таких пациентов БГСА не превышает 10%, поэтому обследование этой группы будет сопровождаться большими экономическими затратами, а количество выявленных случаев СФ будет малым. Кроме того, выделение БГСА у этих пациентов не подтверждает его этиологическую значимость в данном эпизоде фарингита и может быть обусловлено носительством [22]. Детям с оценкой 1 балл по шкале Мак Айзека проводится симптоматическая терапия.

Дети с оценкой 2–5 баллов по шкале МакАйзека должны подвергаться микробиологическому обследованию. Какой из методов предпочтителен – КИ или ЭТ? КИ является высокочувствительным методом, но для получения ответа требуется время. Врач может назначить АМТ при подозрении БГСА этиологии и затем в случае отрицательного результата КИ отменить терапию. Или же он вынужден не назначать антибиотик до получения результата исследования, а сделать это лишь после получения положительного результата. Оба подхода требуют повторного обращения пациента к врачу. Кроме того, если антибиотик назначается только после

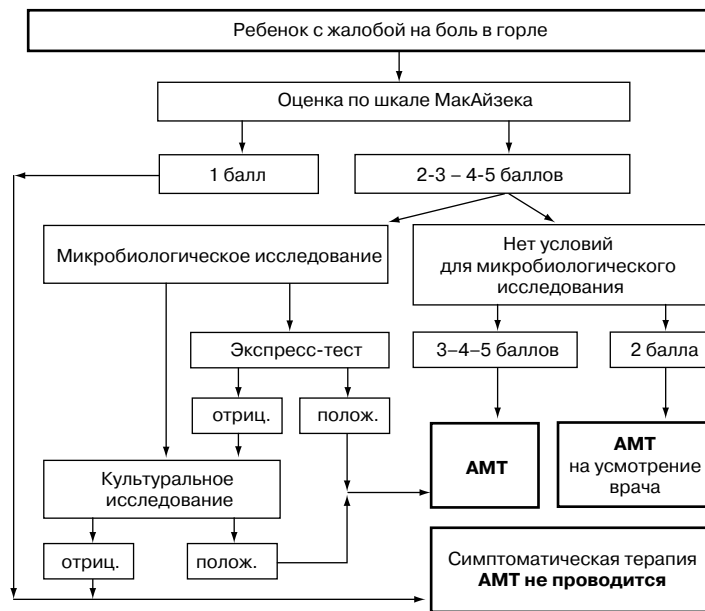


Рис. 5. Алгоритм диагностики фарингита у детей

получения результата КИ, то не удастся достичь одной из целей терапии – ускорения разрешения симптомов. Ведь доказано, что антибиотик сокращает длительность симптомов СФ только в том случае, если назначен в ближайшее время от начала заболевания [37, 38]. Применение ЭТ позволяет получить ответ о наличии БГСА во время приема больного. При использовании ЭТ доля пациентов, которым правильно назначен антибиотик, на 23% выше по сравнению с тактикой, когда приходится дожидаться ответа КИ (80% vs 57%) [26]. Более низкая чувствительность ЭТ при невысоком содержании антигена не служит основанием для отказа от подтверждения его отрицательного результата с помощью КИ при обследовании детей [15]. В то же время, высокая специфичность позволяет сразу же назначить АМТ пациентам при получении положительного результата ЭТ.

Широкое применение ЭТ в России сдерживается высокой стоимостью импортных систем и отсутствием сопоставимых по качеству отечественных наборов. Применение теста с низкой чувствительностью будет сопровождаться недопустимо высоким уровнем пропущенных случаев СФ, если отрицательный ответ не будет подтверждаться КИ. Если же проводить дублирующее КИ, то оно потребует в подавляющем большинстве случаев, что приведет к большим материальным затратам. Исследование экономической эффективности различных диагностических подходов показало более выгодным применение КИ, по сравнению с ЭТ [39].

В исследовании учитывались как прямые расходы, обусловленные затратами на проведение исследований, так и косвенные расходы, связанные с лечением ОРЛ и анафилактической реакции на пенициллин. Таким образом, применение более дорогостоящего подхода, включающего ЭТ, служит лишь цели ранней диагностики, что позволяет сократить длительность симптоматики путем назначения АМТ в самом начале заболевания.

Диагностика СФ у детей, основанная только на клинических данных, крайне нежелательна в связи с низкой чувствительностью. Но при отсутствии условий для проведения КИ или ЭТ лучше применять клиническую шкалу МакАйзека, нежели действовать бессистемно. В такой ситуации детям с оценкой 3, 4 и 5 баллов назначается эмпирическая АМТ. При этом большинство детей с СФ получают этиотропную терапию. При оценке 2 балла вероятность выделения БГСА составляет приблизительно 15%, поэтому проведение АМТ всем пациентам этой группы будет сопровождаться слишком высокой частотой необоснованного применения антибиотиков. Решение о назначении АМТ в этом случае врач должен принять, опираясь на эпидемиологические данные и собственный опыт (рис. 5).

Тактика ведения взрослых пациентов с подозрением на СФ. У взрослых главными задачами диагностики и лечения фарингита являются предотвращение необоснованного применения антибиотиков и ускорение разрешения симптомов [15]. Стрептококковая этиология составляет 10% из всех случаев фарингита у взрослых, тогда как антибактериальная терапия в России назначается 95% пациентов [5, 20], т.е. приблизительно в 85% случаев назначение антибиотика не оправдано. Учитывая низкий риск осложнений, у взрослых допускается применение менее точной методики обследования [15].

КИ не может рассматриваться как приемлемый диагностический метод у взрослых, так как не позволяет достичь одной из основных задач терапии – сокращения длительности заболевания [15]. В руководстве по диагностике и лечению фарингита у взрослых, разработанном Американской коллегией врачей и Американским обществом по внутренним заболеваниям (American College of Physician/American Society of Internal Medicine) и одобренном Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control

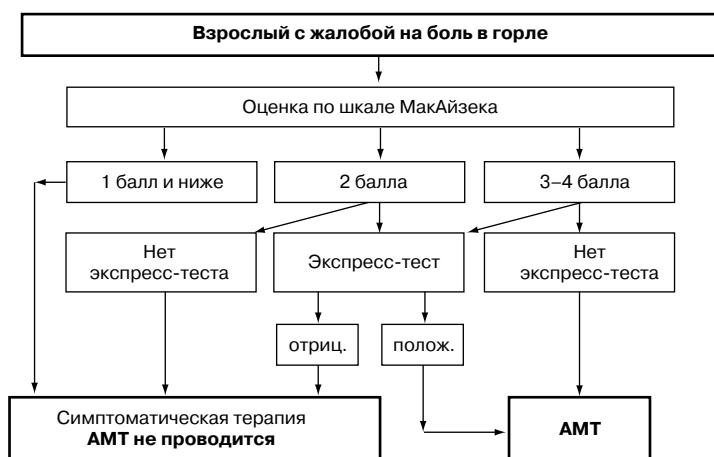


Рис. 6. Алгоритм диагностики фарингита у взрослых

and Prevention), рекомендуется использовать высокую оценку по шкале Сентора в качестве основания для назначения АМТ [40]. Оценка в 3–4 балла считается показанием к эмпирической АМТ. Средняя вероятность выделения БГСА у всех пациентов с оценкой 3 и 4 балла составляет около 44% (~32% при 3 баллах и ~56% при 4 баллах) [41]. Таким образом, в среднем в 56% случаев антибиотик будет назначен не обосновано. С другой стороны, пациенты с оценкой 3-4 балла составляют около 20%, и даже если у части из них антибиотик будет применен «зря», снижение потребления антибиотиков при фарингите будет впечатляющим (на 75% по сравнению с сегодняшней российской практикой). При этом у большинства взрослых, имеющих СФ, будет отмечаться желаемый эффект от раннего назначения АМТ. Остальным пациентам проводится симптоматическая терапия. Такой подход вполне подходит для нашей страны, поскольку не требуется материальных затрат на проведение микробиологических исследований.

Повысить чувствительность и специфичность диагностики СФ у взрослых, а следовательно снизить распространение БГСА в популяции и более эффективно предотвратить необоснованную АМТ позволяет применение ЭТ [40]. И хотя внедрение ЭТ приводит к росту затрат на диагностику, по возможности их следует применять как можно шире [42]. Целесообразно выполнение ЭТ у взрослых с оценкой по клинической шкале МакАйзека 2–4 балла. В руководстве Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America) для диагностики и лечения СФ при обследовании взрослых допускается применение ЭТ с чувствительностью выше 80% без подтверждения отрицательного результата с помощью КИ [15].

При отсутствии ЭТ диагностика фарингита у взрослых базируется на клинической шкале МакАйзека. Взрослым с оценкой 0–2 балла проводится симптоматическая терапия, а при оценке 3–4 балла – АМТ (рис. 6).

Заключение

Частота назначения АМТ при фарингите, являющемся одной из ведущих причин обращения за медицинской помощью, в России неоправданно высока. Бета-гемолитический стрептококк группы А является единственным распространенным возбудителем фарингита, при выделении которого показана АМТ, в то время как большинство случаев заболевания имеют

вирусную этиологию и назначение антибиотиков не обосновано. АМТ при фарингите, вызванном БГСА, приводит к быстрому разрешению симптомов и позволяет избежать серьезных осложнений. В связи с этим при обращении пациентов с жалобой на боль в горле диагностический алгоритм должен выявить больных, нуждающихся в проведении АМТ, что позволит исключить необоснованное применение антибиотиков.

Диагноз СФ должен быть заподозрен на основании клинических данных. Существенную помощь в интерпретации симптомов оказывают специально разработанные клинические шкалы, наиболее удобной из которых является шкала МакАйзека. Оценка по клинической шкале позволяет оценить вероятность выделения БГСА при проведении микробиологического исследования.

Этиологическая диагностика состоит в проведении микробиологического исследования мазка из ротоглотки. Золотым стандартом обследования пациента с жалобой на боль в горле является КИ мазка из ротоглотки. Однако недостатками КИ является получение ответа через 1–2 дня после забора материала, а также необходимость наличия лаборатории, способной корректно провести такое исследование. Стремление избежать этих недостатков привело к разработке ЭТ, позволяющих выявить БГСА непосредственно в мазке из ротоглотки, получить результат и назначить терапию за время одного приема больного врачом. Широкое применение КИ и ЭТ позволило бы наиболее точно выявлять случаи СФ, но такой подход сопровождается существенными экономическими затратами. Оптимальная тактика состоит в разумном сочетании клинической оценки и микробиологического обследования пациента.

Обследование пациента начинается с оценки по

клинической шкале МакАйзека. Детям с оценкой 1 балл, риск выделения БГСА у которых минимальный, проводится только симптоматическая терапия. При оценке 2–5 баллов целесообразно микробиологическое обследование. С целью более раннего начала терапии и облегчения состояния пациента желательно применение ЭТ. Отрицательный результат ЭТ должен подтверждаться КИ. При недоступности ЭТ проводится КИ. При положительном результате ЭТ или КИ помимо симптоматической терапии назначается антибиотик. Худшим из вариантов является диагностика фарингита у детей, основанная исключительно на клинических данных (при невозможности проведения ни ЭТ, ни КИ). В этой ситуации при оценке 1 балл назначается симптоматическая терапия, при оценке 2 балла врач принимает решение о назначении АМТ, опираясь на эпидемиологические данные и собствен-

ный опыт. При оценке 3–5 баллов назначается эмпирическая АМТ.

Взрослые пациенты с оценкой 1 балл и меньше не нуждаются в проведении дополнительных обследований, им проводится симптоматическая терапия. Всем остальным пациентам желательно провести ЭТ. При использовании высокочувствительных ЭТ у взрослых подтверждение его отрицательного результата с помощью КИ не требуется. КИ не рекомендуется для рутинной диагностики фарингита у взрослых. При подтверждении БГСА этиологии заболевания назначается АМТ. При отсутствии ЭТ допускается назначение АМТ на основании клинических данных. В этой ситуации взрослые с оценкой 2 балла получают симптоматическую терапию, а при высокой вероятности СФ (оценка по шкале МакАйзека 3–4 балла) назначается эмпирическая АМТ.

Литература

- Linder J.A., Stafford R.S. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians. *JAMA* 2001; 286:1181-6.
- Vital and health statistics. From the Center for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics. Ambulatory health care visits by children: principal diagnosis and place of visit. Series 13, No.137. Available from: URL: http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_13/sr13_137.pdf
- Nyquist A.C., Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA* 1998; 279:875-7.
- Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997; 278:901-4.
- Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. и др. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Терапевтический архив* 2004; 76(5):45-51.
- Leblebicioglu H., Canbaz S., Peksen Y., Gunaydin M. Physician's antibiotic prescribing habits for upper respiratory tract infections in Turkey. *J Chemother* 2002; 14:181-4.
- Arguedas A., Mohs E. Practical management of pharyngitis: the Costa Rica experience and its impact on public health. In: Pechere J.C. Kaplan E.L., editors. *Streptococcal pharyngitis: optimal management (Issues in Infectious Diseases, V. 3)*, Karger, 2003. p. 192-201.
- Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н., Якушева Е.О., Лобарева Л.С., Логинова Е.Ю. Заболеваемость населения России ревматическими болезнями (анализ за 10 лет). *Терапевтический архив* 2002; 5:5-11.
- Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2003 году. Заболеваемость населения России в 2003 году. Статистические материалы. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004. с. 28.
- Bisno A.L. Pharyngitis. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churhill Livingstone; 2005. p. 752-8.
- Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита. *Русский медицинский журнал* 2001; 9(16-17):694-8.
- Mclsaac W.J., Goel V., To T. et al. The validity of a sore throat score in family practice. *Can Med Assoc J* 2000; 163:811-5.
- Bisno A.L., Stevens D.L. *Streptococcus pyogenes*. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churhill Livingstone; 2005. p. 2362-79.
- Bisno A.L. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001; 344:205-211.
- Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35:113-25.
- Ebell M.H., Smith M.A., Barry H.C. et al. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA* 2000; 284:2912-8.
- Walsh B.T., Bookheim W.W., Johnson R.C., Tompkins R.K. Recognition of streptococcal pharyngitis in adults [abstract]. *Arch Intern Med* 1975; 135:1493-7.
- Breese B.B. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1977; 131:514-7.
- Centor R.M., Witherspoon J.M., Dalton H.P., et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room [abstract]. *Med Decis Making* 1981; 1:239-46.
- Mclsaac W.J., White D., Tannenbaum D., Low D.E. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use

- in patients with sore throat. *Can Med Assoc J* 1998; 158:75-83.
21. McIsaac W.J., Goel V., To T., Low D.E. The validity of a sore throat score in family practice. *Can Med Assoc J* 1998; 163:811-5.
 22. Rosental M. Pick the right patient, get a good sample to correctly diagnose GAS. *Infectious Diseases in Children* 2003; 16:32.
 23. Thomson R.B., Miller J.M. Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. In: Murray P.R., et al., editors. *Manual of clinical microbiology*. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003. p. 286-330.
 24. Джонсон Д.Р., Каплан Э.Л. Лабораторная диагностика инфекций, вызванных стрептококком группы А. Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1998.
 25. Databases on the FDA Website. Available from: URL: <http://www.fda.gov/search/databases.html>.
 26. Lieu T.A., Fleisher G.R., Schwartz J.S. Clinical evaluation of a latex agglutination test for streptococcal pharyngitis: performance and impact on treatment rates. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:847-54.
 27. Chapin K.C., Blake P., Wilson C.D. Performance characteristics and utilization of rapid antigen test, DNA probe, and culture for detection of group A streptococci in acute care clinic. *J Clin Microb* 2002; 40:4207-10.
 28. Needham C.A., McPhearson K.A., Webb K.H. Streptococcal pharyngitis: impact of high-sensitivity antigen test on physician outcome. *J Clin Microb* 1998; 36:3468-73.
 29. Armengol C.E., Schlager T.A., Hendley J.O. 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. *Pediatrics* 2004; 113:924-6.
 30. Steed L.L., Korgenski K., Daly J.A. Rapid detection of *Streptococcus pyogenes* in pediatric patient specimens by DNA probes. *J Clin Microbiol* 1993; 31:2996-3000.
 31. Hall M.C., Kieke B., Gonzales R. et al. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Pediatrics* 2004; 114:182-6.
 32. Kurtz B., Kurtz M., Roe M., et al. Importance of inoculum size and sampling effect in rapid antigen detection for diagnosis of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *J Clin Microbiol* 2000; 38:279-81.
 33. Morandi P.A., Deom A., Mauris A. External quality control of direct antigen tests to detect group A streptococcal antigen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:670-74.
 34. Martin D.A. Laboratory diagnosis of streptococcal pharyngitis. In: Pechere J.C. Kaplan E.L., editors. *Streptococcal Pharyngitis: Optimal Management (Issues in Infectious Diseases, V. 3)*, Karger, 2003.
 35. Veasy L.G., Tani L.Y., Hill H.R. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994; 124:9-16.
 36. McIsaac W.J., Kellner J.D., Aufricht P., Vanjaka A., Low D.E. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adult. *JAMA* 2004; 291:1587-95.
 37. Howe R.W., Millar M.R., Coast J., et al. A randomized controlled trial of antibiotics on symptom resolution in patients presenting to their general practitioner with sore throat. *Br J Med Pract* 1997; 47:280-4.
 38. Dagnelie C.F., van der Graaf Y., De Melker R.A. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract.* 1996; 46:589-93.
 39. Tsevat J., Kotagal U.R. Management of sore throats in children: a cost-effectiveness analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:681-8.
 40. Cooper R.J., Hoffman J.R., Bartlett J.G., et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134:509-17.
 41. Bisno A.L., Kaplan E.L. Appropriate use of antibiotics: pharyngitis. *Ann Intern Med* 2002; 136:489-90.
 42. Neuner J.M., Hamel M.B., Phillips R.S., et al. Diagnosis and management of adults with pharyngitis. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:113-22.