

Т.В. Куличенко, А.М. Кабалоева, Ю.С. Лашкова, М.А. Лазарева

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Диагностика острого фарингита у детей

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, заведующая отделением неотложной педиатрии с группой анестезиологии-реанимации ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-39, e-mail: Tkulichenko@yandex.ru

Статья поступила: 16.06.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Обзор литературы посвящен проблеме клинической и лабораторной диагностики острого фарингита у детей и подростков. Актуальность темы обусловлена повсеместным (до 70% пациентов с острым фарингитом) необоснованным назначением антибактериальных препаратов. Дифференциальная диагностика острого фарингита предполагает выявление больных с инфекцией, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А, которым требуется антимикробная терапия. В статье представлены современные рекомендации по микробиологической диагностике стрептококкового фарингита, раскрыты возможности применения экспресс-тестов для быстрой верификации диагноза.

Ключевые слова: фарингит, этиология, β-гемолитический стрептококк группы А, клиническое течение, диагностика, экспресс-тесты, чувствительность, специфичность, лечение, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 59–66)

ВВЕДЕНИЕ

Фарингит — вызванное различными вирусными и бактериальными агентами воспаление слизистой оболочки и подслизистых структур глотки. Острый фарингит является одним из наиболее частых заболеваний у детей во всех странах и ежегодно обуславливает более 7 млн обращений к врачу [1]. Фарингит может предстать единственным проявлением болезни или быть одним из проявлений в структуре других симптомов общего заболевания (табл. 1), часто сочетается с тонзиллитом.

Большинство случаев фарингита (в практике педиатра — это пациенты с «красным горлом») обусловлены вирусами, протекают доброкачественно и не требуют специфического лечения, что позволяет их отнести к саморазрешающимся болезням. Среди возможных бактериальных возбудителей острого фарингита абсолютным лидером является β-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА). Диагностика острого фарингита, таким образом, направлена на дифференцирование вирусной инфекции и БГСА. Антимикробная терапия при вирусном фарингите не принесет пациенту выздоровления, но может быть полезна при фарингите, обусловленном БГСА. Точность этиологической диагностики крайне важна и для предупреждения необоснованного применения антибактериальных препаратов у детей.

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРОГО ФАРИНГИТА

Респираторные вирусы, такие как вирус гриппа, парагриппа, риновирус, коронавирусы, аденовирус и респираторный синцитиальный вирус, являются наиболее частым этиологическим фактором острого фарингита у детей (см. табл. 1). Высокая частота этих вирусных инфекций, для которых дети являются «основным резервуаром», обычно регистрируется в холодные месяцы. Вирусное заболевание, протекающее с симптомом «красного горла» у ребенка, нередко могут вызывать вирусы Коксаки (*Coxsackie*) и ECHO (*Enteric Cytopathic Human Orphan*), вирус простого герпеса. Вирус Эпштейна–Барр часто ассоциируется с проявлениями тонзиллофарингита и картиной инфекционного мононуклеоза (спленомегалия, лимфаденопатия). Фарингит может отмечаться также в структуре краснухи, кори и инфекции, вызываемой цитомегаловирусом. БГСА является причиной 5–15% случаев острого фарингита у взрослых пациентов и 20–30% — у детей [4, 5]. Особенно часто болезни, ассоциирующиеся с БГСА, возникают в возрасте 5–15 лет. В странах с умеренным климатом пик распространения БГСА приходится на зимние и весенние месяцы.

Массовая иммунизация от дифтерии привела к значительному снижению частоты этой болезни в последние годы. Гонококковый фарингит встречается редко: обычно

T.V. Kulichenko, A.M. Kabaloyeva, Y.S. Lashkova, M.A. Lazareva

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

Diagnosis of Acute Pharyngitis in Children

This literature review is dedicated to the issue of clinical and laboratory diagnosis of acute pharyngitis in children and adolescents. Relevance of the topic is justified by omnipresent (up to 70% of patients with acute pharyngitis) unreasonable prescription of antibacterial drugs. Differential diagnosis of acute pharyngitis is aimed at identifying patients with the infection induced by group A β-hemolytic streptococcus requiring antimicrobial therapy. The article presents current recommendations on microbial diagnosis of streptococcal tonsillitis and a potential of using express tests for rapid diagnosis verification.

Key words: pharyngitis, etiology, group A β-hemolytic streptococcus, clinical course, diagnosis, express tests, sensitivity, specificity, treatment, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 59–66)

Таблица 1. Этиология и клинические проявления острого фарингита (цит. по [2, 3])

Этиология острого фарингита	Болезнь / Клинические проявления
Бактериальная <i>Streptococci</i> <ul style="list-style-type: none"> Группа А Группы С и G Анаэробы <i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Скарлатина, тонзиллит - Ангина Венсана Синдром Лемьера, перитонзиллярный абсцесс Дифтерия Скарлатиноподобная сыпь Энтероколит Чума Туляремия (орофарингеальная форма) -
Вирусная Риновирус Коронавирус Аденовирус Вирус простого герпеса 1 и 2-го типа Вирус парагриппа Вирус Коксаки А Вирус Эпштейна–Барр Цитомегаловирус Вирус иммунодефицита человека Вирусы гриппа А и В	«Обычная» простуда, ринит, ОРВИ «Обычная» простуда, ринит, ОРВИ Конъюнктивит, лихорадка, ринит, ОРВИ Гингивит, стоматит «Обычная» простуда, ринит, синдром крупа, ОРВИ Герпангина, синдром рот–кисть–стопа Инфекционный мононуклеоз Цитомегаловирусный мононуклеоз Первичная ВИЧ-инфекция (СПИД) Грипп
Микоплазменная <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Острое респираторное заболевание, пневмония
Хламидийная <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Острое респираторное заболевание, пневмония Пневмония

Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, СПИД — синдром приобретенного иммунного дефицита.

развивается у старших подростков и молодых взрослых, связан с орогенитальным сексуальным контактом с инфицированным партнером. Необходимо предполагать сексуальное насилие, если *Neisseria gonorrhoeae* обнаруживается при обследовании ребенка препубертатного возраста.

Бета-гемолитические стрептококки групп С и G могут вызывать острый фарингит, клинически сходный с инфекцией БГСА. Фарингит, обусловленный β-гемолитическим стрептококком группы С относительно часто встречается у студентов вузов и колледжей, у взрослых людей [6]. С инфицированием стрептококками этой группы связывают эпидемический фарингит (вспышки в семьях, коллективах), распространяемый при употреблении контаминированных продуктов, например непастеризованного молока [7]. Зарегистрированы вспышки пищевой инфекции и стрептококками группы G, но роль их в развитии эндемичного острого фарингита до конца не ясна. В литературе представлены факты возможного эпидемического распространения в детской популяции фарингита, обусловленного стрептококками группы G. Например, в одном из детских амбулаторных центров США в один сезон этот вид патогенов был выявлен у 25% обратившихся по поводу фарингита и тонзиллита детей, причем у большинства из них при ДНК-типировании зарегистрирован один и тот же штамм [8]. Роль стрептококков группы G в развитии фарингита недооценивается по разным причинам. Прежде всего, для выявления этих микроорганизмов требуется анаэробная инкубация биоматериала, чего многие лаборатории не применяют рутинно для

исследования образцов из глотки. Кроме того, стрептококки групп С и G резистентны к бацитрацину, а лаборатории обычно сообщают только о бацитрацинчувствительных стрептококках (подразумеваемая БГСА). Наконец, многие клиницисты в последние годы крайне редко направляют биоматериал из глотки для культурального исследования, полностью полагаясь на результаты экспресс-тестов на БГСА, но стрептококки групп С и G при этом не идентифицируются [2].

Arcanobacterium haemolyticum является редкой причиной фарингита, обычно встречается у подростков. Еще реже фарингит вызывают другие бактерии, такие как *Francisella tularensis* и *Yersinia enterocolitica*, микст-инфекции анаэробными бактериями. Инфекции *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* могут быть причиной острого фарингита у взрослых людей.

В последние годы появляется все больше сообщений о выделении *Fusobacterium necrophorum* в биоматериале из глотки у подростков и молодых взрослых с нестрептококковым фарингитом [9–12]. В ряде исследований предполагается этиологическая роль *F. necrophorum* в случаях рецидивирующего или персистирующего фарингита (с/без бактериемии или синдрома Лемьера) [11]. *F. necrophorum* рассматривается как причинный агент в большинстве случаев синдрома Лемьера¹, требующего незамедлительной антибактериальной терапии [11, 13]. Вместе с тем в настоящее время значение этого микроорганизма как первичного патогена в развитии острого фарингита остается лишь предположением.

¹ Синдром Лемьера — редкое, но тяжелое осложнение ангины, постангинальный анаэробный сепсис; характеризуется наличием 4 признаков: первичный очаг инфекции в ротоглотке; септицемия, подтвержденная положительным культуральным исследованием; клинические или рентгенографические признаки тромбоза внутренней яремной вены и не менее одного метастатического очага. В литературе описано несколько сотен случаев заболевания. На долю больных младше 18 лет приходится менее 20% случаев. Заболеваемость составляет 1 на 1 млн населения в год.

Такие микробы, как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, нередко высеваются в мазках из зева у здоровых детей и пациентов с острым фарингитом, однако их этиологическая роль при этом заболевании не доказана и не требует назначения антибактериальных препаратов.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ФАРИНГИТА

Острый БГСА-фарингит характеризуется определенной клинической картиной (табл. 2). Болезнь обычно манифестирует болью в горле, как правило, начинаясь внезапно. Характерны лихорадка, интоксикация, боль при глотании, головная боль, иногда тошнота, рвота и боли в животе. При осмотре в типичных случаях выявляются яркая эритема небных миндалин и задней стенки глотки («пылающий зев»), нередко с экссудативными наложениями на миндалинах, а также увеличение подчелюстных лимфоузлов. Реже могут отмечаться яркая гиперемия, отек увулы, петехии на твердом небе, скарлатиноподобная сыпь. Ни один из этих симптомов не является патогномоничным для БГСА-фарингита. У многих больных стрептококковый фарингит протекает с умеренно выраженными проявлениями, то есть легче, чем представлено в «классическом» описании болезни. Необходимо также помнить, что выявление БГСА возможно не только у больного стрептококковым фарингитом, но и у носителя БГСА, обратившегося по поводу интеркуррентной вирусной инфекции.

Скарлатина представляет собой инфекцию верхних дыхательных путей в сочетании с характерной сыпью, обусловленной продукцией стрептококком группы А пирогенного экзотоксина (эритрогенный токсин) у лиц, не имеющих антитоксических антител. Скарлатина встречается реже и в последние годы менее контагиозна; вместе с тем вспышки цикличны, зависят от преобладания токсинпродуцирующих штаммов и иммунного статуса популяции. Распространение скарлатины, ее эпидемиологические особенности и возрастной контингент сходны с таковыми при БГСА-фарингите. Сыпь при скарлатине возникает в течение 24–48 ч от начала болезни или может быть первым ее проявлением. Часто высыпания проявляются на шее и распространяются на туловище и конечности; представлены диффузными красными папулезными элементами с высокой интенсивностью в кожных складках (в подмышечных зонах, в паху). Сыпь обычно мелкопятнистая, по типу «манной крупы» или «гусиной кожи»; при пальпации возникает ощущение шероховатости кожи. На лице сыпи меньше: характерны белый носогубный треугольник и яркая эритема на щеках. Спустя 3–4 дня

сыпь начинает разрешаться, при этом возникает шелушение кожи: сначала на лице, постепенно спускается на все туловище и конечности, что может быть похоже на последствия умеренного солнечного ожога кожи. Шелушение кожи может ограничиваться только лишь ладонями и стопами. Симптомы ангины аналогичны таковым при БГСА-фарингите. Может отмечаться отечность сосочков языка («земляничный язык»).

Аденовирусный фарингит может ассоциироваться с конъюнктивитом и сопровождаться фарингоконъюнктивальной лихорадкой. Симптомы фарингита и лихорадки обычно сохраняются в течение 7 дней, конъюнктивит может продолжаться до 2 нед. Для этого заболевания характерны эпидемические вспышки, хотя встречаются и спорадические случаи; возможно заражение в бассейнах.

Отсутствие лихорадки или наличие таких клинических симптомов, как конъюнктивит, кашель, осиплость голоса, стридор, стоматит, внезапная экзантема и диарея, свидетельствуют о низкой вероятности инфекции БГСА. Для острого фарингита, обусловленного аденовирусом, типичны лихорадка, эритема задней стенки глотки, увеличение небных миндалин и появление на них экссудативных наложений, увеличение шейных лимфоузлов.

Энтеровирусы могут вызывать **острый фарингит**, особенно летом и ранней осенью. При этом отмечается яркая гиперемия задней стенки глотки, иногда с микро-везикулами на небных дужках, однако экссудат на миндалинах и лимфаденопатия не характерны. Болезнь протекает обычно с высокой лихорадкой в течение нескольких дней. **Герпангина** является специфическим проявлением инфекции вирусами Коксаки А, В или ЕСНО и характеризуется лихорадкой, болезненными серовато-белыми папуло-везикулярными элементами на небных дужках и задней стенке глотки на фоне ее гиперемии. Эти высыпания разрешаются в течение 1 нед. **Синдром рот–кисть–стопа** вызывают вирусы Коксаки А16. При этом возникают болезненные везикулы и язвочки в ротоглотке, а также везикулы на ладонях и стопах, иногда распространяющиеся на конечности. Эта сыпь, как правило, сохраняется в течение 7 дней.

Первичная герпетическая инфекция, вызванная Herpes simplex 1-го и 2-го типов, обычно развивается у детей младшего возраста и протекает в форме гингивостоматита с афтозными и везикулярными элементами на слизистой оболочке рта и губ, но не на задней стенке глотки. Гингивостоматит может сохраняться в течение 2 нед и часто ассоциируется с фарингитом и фебрильной лихорадкой. Боль при этом может быть настолько интенсивной, что ребенок отказывается от еды и питья, нуждается в регидратации. У подростков и взрослых

Таблица 2. Дифференциальная диагностика вирусного и β-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) фарингита

Симптомы БГСА-фарингита	Симптомы вирусной инфекции, протекающей с фарингитом
Внезапное появление боли в горле	
Возраст 5–15 лет	
Лихорадка > 38°C	
Головная боль, тошнота, рвота, боль в животе	
Яркая гиперемия небных миндалин, задней стенки глотки, небных дужек	Ринит
Неровные наложения на миндалинах	Конъюнктивит
Петехии на твердом и мягком небе	Осиплость голоса
Подчелюстной лимфаденит	Кашель
Скарлатинозная сыпь	Внезапная экзантема
Сезонность: зима и ранняя весна	Стоматит и гингивит
Контакт с больным стрептококковой ангиной	

вирус простого герпеса может вызывать легкий фарингит, не всегда сопровождающийся типичными везикулярными элементами на коже и слизистых оболочках.

Острый фарингит нередко выявляется у детей, а особенно у подростков и молодых взрослых с инфекционным мононуклеозом, обусловленным вирусом Эпштейна–Барр. При инфекционном мононуклеозе фарингит может иметь проявления, идентичные БГСА-инфекции. Дифференцировать эти два заболевания позволяют генерализованная лимфаденопатия, продолжительная лихорадка (1–3 нед), гепатоспленомегалия, свойственные мононуклеозу. Лабораторные исследования выявляют атипичные мононуклеары, гетерофильные антитела и специфические антитела к вирусу Эпштейна–Барр.

Острый фарингит, обусловленный *A. haemolyticum*, может иметь клиническую картину, идентичную БГСА-инфекции, включая скарлатиноподобную сыпь. Крайне редко *A. haemolyticum* вызывает мембранозный фарингит, сходный по внешнему виду с дифтерийным.

Дифтерия глотки характеризуется серовато-коричневыми фибринозными пленчатыми налетами, которые ограничиваются только небными миндалинами или распространяются на uvулу, мягкое небо, заднюю стенку глотки, гортань, слизистую оболочку носа и трахеобронхиального дерева. Поражение нижних дыхательных путей может приводить к жизнеугрожающей обструкции респираторного тракта. Отек мягких тканей шеи и лимфаденопатия обуславливают развитие симптома бычьей шеи.

Несмотря на представленное разнообразие симптомов различных этиологических форм, дифференциальная диагностика этиологии фарингита и тонзиллита только на основании клинической картины не всегда возможна [5, 14]: для точного диагноза требуется бактериологическое подтверждение.

Лабораторная диагностика острого стрептококкового фарингита

Решение о проведении микробиологического исследования у пациента с острым фарингитом принимается на основании клинической и эпидемиологической характеристики болезни (см. табл. 2). Контакт с больным фарингитом, обусловленным БГСА, высокая распространенность в популяции инфекции БГСА на момент обращения могут быть высоко значимы для диагностики. Микробиологическое исследование обычно не требуется у тех пациентов, у которых вероятность БГСА на основании клинической картины и эпидемиологического анамнеза крайне мала. Избирательность в использовании тестов на БГСА не только повышает долю положительных результатов, но и увеличивает качество диагностики, то есть способствует выявлению действительно больных острым стрептококковым тонзиллофарингитом, но не носителей БГСА. Именно с целью оценки вероятности стрептококкового фарингита и тонзиллита были разработаны специальные клинические шкалы [15–17]: они позволяют идентифицировать пациентов с низким риском инфекции БГСА, которым не требуется проведение культурального исследования или экспресс-теста на БГСА. Клинические руководства в разных странах рекомендуют микробиологическое подтверждение БГСА-фарингита (культуральным методом или при помощи экспресс-теста) [18]. Обоснованием такой рекомендации является необходимость назначения антибактериальной терапии именно в случаях острого стрептококкового фарингита, а также значительное уменьшение необоснованной антимикробной терапии у лиц с отрицательным результатом микробиологических исследований, то есть при вирусном фарингите [14].

Культуральное микробиологическое исследование

Получение культуры на кровяном агаре при исследовании мазков из ротоглотки служит стандартом для выявления БГСА в глотке и подтверждает клинический диагноз острого стрептококкового фарингита [19–21]. При правильном техническом выполнении всех этапов культурального метода чувствительность его достигает 90–95% при наличии инфекции БГСА [21]. На результат исследования оказывают влияние различные факторы. Одним из наиболее значимых является способ получения биоматериала [21–24]. Мазок необходимо брать с поверхности обеих небных миндалин (или из лакун), а также с задней стенки глотки; не следует касаться при этом слизистой оболочки других участков ротовой полости. При сборе биоматериала у плохо сотрудничающего (сопротивляющегося) пациента при отсутствии иммобилизации шеи можно получить неадекватные образцы. Кроме того, ложноотрицательный результат может быть обусловлен предшествующим приемом антибиотика.

Использование анаэробной инкубации способствует положительному результату [23]. Важное значение имеет и продолжительность инкубации: оптимальным является промежуток времени от 18 до 24 ч при температуре 35–37°C. Дополнительная инкубация при комнатной температуре увеличивает вероятность получения положительного результата культурального исследования. Таким образом, при отрицательном результате посева биоматериала из глотки через 24 ч рекомендуется его ревизия через 48 ч [25].

Клиническая значимость числа колоний БГСА в образце биоматериала из ротоглотки является сомнительной, хотя у пациентов с острым стрептококковым фарингитом обычно она выше, чем у носителей БГСА. Этот параметр, тем не менее, не является дифференцирующим [21].

Экспресс-тесты для выявления БГСА

Основным недостатком культурального метода является отсрочка в получении результата как минимум на 1 сут. Для незамедлительной диагностики инфекции БГСА непосредственно при обращении пациента были разработаны различные экспресс-тесты для выявления стрептококка группы А. Быстрая идентификация и назначение соответствующего лечения пациенту с фарингитом, обусловленным БГСА, способствуют уменьшению распространения инфекции, а также скорейшему возвращению больного к обычной жизни, к учебе или работе [26, 27]. Использование экспресс-тестов у пациентов в отделениях неотложной помощи и амбулаториях привело к значимому росту адекватности лечебных мероприятий при остром стрептококковом фарингите по сравнению с использованием культурального метода [12].

В основе первых экспресс-тестов лежал метод латекс-агглютинации, обладавший относительно низкой чувствительностью. Новые тесты на основе иммуноферментного анализа выгодно отличаются значительно более высокой чувствительностью и низкой частотой ложноположительных результатов. Совсем недавно появились экспресс-тесты, идентифицирующие БГСА посредством хемилюминесцентных ДНК-проб и оптического иммуноферментного анализа. В последние годы в нашей стране используется преимущественно иммунохроматографический Стрептатест (Dectra Pharm, Франция). В зависимости от метода, используемого для экспресс-диагностики, валидность различных тестов может различаться [5, 27, 28].

Валидность экспресс-тестов для выявления инфекции БГСА

Для назначения любого диагностического исследования должны быть специфические показания. Чтобы соответствовать этим показаниям, исследование должно быть достаточно точными. Кроме того, они должны быть как можно менее дорогостоящими и/или наименее опасными из всех возможных в данном случае тестов. Нет абсолютно точных диагностических методов, и врачу часто бывает трудно интерпретировать их результаты. При обсуждении валидности (и, следовательно, целесообразности применения) любого диагностического теста прежде всего следует учитывать такие его характеристики, как чувствительность и специфичность.

Чувствительность — это доля действительно болеющих людей в обследованной популяции, которые по результатам теста выявляются как больные. Чувствительность теста — это мера вероятности того, что любой случай болезни будет идентифицирован с помощью теста. В клинике тест с высокой чувствительностью полезен для исключения диагноза, если результат отрицателен.

Специфичность — это доля всех людей, не имеющих болезни, то есть у которых тест отрицателен. Это мера вероятности правильной идентификации людей, не имеющих болезни, с помощью теста. В клинике тест с высокой специфичностью полезен для постановки диагноза в случае положительного результата.

Таким образом, чем выше чувствительность диагностического теста, тем меньше ложноотрицательных результатов; чем выше специфичность, тем меньше ложноположительных данных тестирования.

Специфичность экспресс-тестов достигает 95% при сопоставлении с исследованием биоматериала стандартным способом [22, 27–36]. Ложноположительные результаты при этом редки, следовательно, решение о терапевтической тактике может основываться только при положительном экспресс-тесте на БГСА [27–29]. К сожалению, следует признать, что чувствительность экспресс-тестов значительно ниже, чем культурального

метода, и составляет, по данным разных исследователей, 70–97% [27, 28, 30–36].

В табл. 3 представлены результаты исследований, оценивавших валидность экспресс-тестов.

Общие принципы лабораторной диагностики острого стрептококкового фарингита

Следует помнить, что ни культуральное исследование, ни экспресс-тесты не позволяют дифференцировать больных острым стрептококковым фарингитом от бессимптомных носителей БГСА с интеркуррентной вирусной инфекцией. Вместе с тем оба метода позволяют врачу воздержаться от назначения антибактериальной терапии у пациентов с отрицательными результатами микробиологических исследований. Именно в этом и заключается особая значимость лабораторной диагностики острой стрептококковой инфекции, поскольку в клинической практике не менее 70% пациентов с болью в горле получают антимикробные препараты [37, 38], хотя болезнь обусловлена БГСА лишь в 20–30% случаев [4, 19].

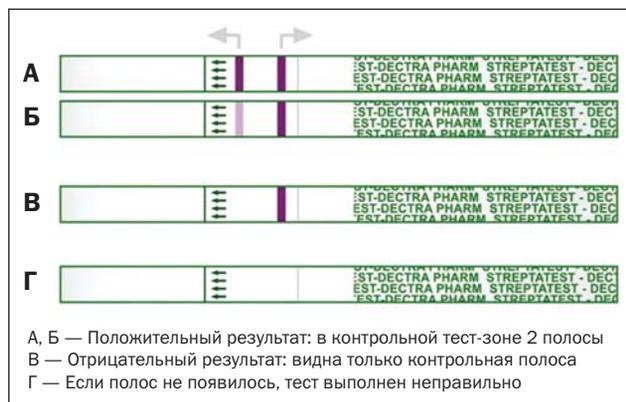
И результаты культурального исследования, и результаты экспресс-теста могут искажаться при действии различных факторов, прежде всего в зависимости от техники взятия биоматериала. Важно, что чувствительность обоих методов возрастает при высокой претестовой вероятности БГСА-фарингита [28]. В связи с тем, что чувствительность экспресс-тестов у детей и подростков, по данным большинства исследований, не превышает 90%, а именно в этой возрастной группе частота инфекции БГСА особенно высока (20–30%), при отрицательном результате экспресс-теста возможно проведение повторного тестирования и при необходимости выполнить и культуральное исследование. У взрослых этого обычно не требуется в связи со значительно меньшей вероятностью острого стрептококкового фарингита [5, 14].

Антистрептококковые антитела выявляются у пациентов, перенесших стрептококковую инфекцию ранее (табл. 4). Определение титра антистрептококковых антител (АСЛ-О) рекомендуется лишь при развитии негнойных

Таблица 3. Чувствительность и специфичность различных экспресс-тестов для выявления β -гемолитического стрептококка группы А у пациентов с симптомами острого фарингита и тонзиллита по сравнению с культуральным исследованием. Анализ данных литературы по результатам поиска в базе данных Pubmed за 1980–2014 гг.

Автор и год публикации результатов	Число и возраст пациентов в исследовании	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	Дополнительные комментарии
Soyletir G. и соавт., 1988 [30]	Нет данных	92	98	-
Dagnelie C.F. и соавт., 1998 [31]	n = 558 (4–60 лет)	65	96	При наличии > 3 клинических признаков Se = 75%
Lindbaek M. и соавт., 2004 [32]	n = 306 (дети и взрослые)	97	95	-
Stingu C.S. и соавт., 2005 [33]	n = 168 (дети и взрослые)	62,3	78,3	-
Tanz R.R. и соавт., 2009 [28]	n = 1848 (дети 3–18 лет)	70	98	Для культурального исследования Se = 81%, Sp = 97%
Sarikaya S. и соавт., 2010 [34]	n = 100 (взрослые)	68,2	89,7	-
Flores Mateo G. и соавт., 2010 [35]	n = 211 (дети 1–14 лет)	90,3	78,4	Ложноотрицательный результат у 9,7%; ложноположительный — у 21,6%
Cohen J.F. и соавт., 2013 [36]	n = 1482 (дети)	89	-	Большое влияние техники выполнения теста, в разных центрах Se 56–96%; в стационаре Se выше: OR 3,4 [1,9–6,3]

Рис. Интерпретация результатов экспресс-теста для диагностики острого БГСА фарингита и тонзиллита



Примечание. БГСА — β-гемолитический стрептококк группы А.

осложнений инфекции БГСА, таких как ревматическая лихорадка или острый гломерулонефрит [39]. Для диагностики острого стрептококкового фарингита серологические тесты не используются, поскольку титр антистрептококковых антител может не достигать максимума даже в течение 3–8 нед после острой инфекции БГСА, а также может оставаться очень высоким в течение нескольких месяцев после перенесенной острой стрептококковой инфекции [40].

Выполнение иммунохроматографического теста для экспресс-диагностики ангины, вызванной БГСА (Стрептатест)

Для взятия микробиологического материала, как и в случае проведения стандартного культурального исследования, необходимо использовать шпатель и специальный ватный тампон. Мазок берется непосредственно с миндалин, задней стенки глотки, небных дужек, то есть со всех воспаленных, язвенных или экссудативных зон. Рекомендуется выполнять тест сразу же после взятия мазка. Если такой возможности нет, то следует хранить тампон с биоматериалом не более 4 ч при комнатной температуре в сухом, стерильном и герметично закрытом контейнере, или не более 1 сут в холодильнике.

Непосредственно перед проведением теста необходимо приготовить тест-полоску. В имеющуюся в тестовом наборе экстракционную пробирку следует налить 4 капли реагента А, затем 4 капли реагента В. При перемешивании раствор поменяет цвет с розового на бесцветный. Тампон с биоматериалом необходимо опустить в при-

готовленную в пробирке смесь реагентов, повернув его в растворе около 10 раз и оставив в пробирке на 1 мин. Затем тампон следует отжать о стенки пробирки и можно выбросить. Тест-полоска помещается в экстракционную пробирку с биоматериалом и реагентами в том положении, как указывают на ней стрелки. Тест-полоска может быть оставлена в пробирке до окончания теста. Результат оценивается через 5 мин. Если концентрация возбудителя инфекции высока, то результат может появиться в первую же минуту. Для того чтобы удостовериться в отрицательном результате, необходимо подождать 5 мин. Результаты, полученные после 10 мин экспозиции тест-полоски в растворе, не следует принимать во внимание.

Оценка результата основывается на появлении или отсутствии фиолетовой полосы в тестовой зоне тест-полоски (рис.). Появление полосы в этой зоне означает положительный результат вне зависимости от интенсивности ее окрашивания. Отсутствие полосы в тестовой зоне при наличии ее в зоне контроля оценивается как отрицательный результат при правильно выполненном тесте. Отсутствие полос в обеих зонах при проведении теста свидетельствует о неадекватном его выполнении и непригодности его для диагностики.

Безусловно, качество теста зависит от качества взятого образца. Ложноотрицательный результат может являться следствием плохого образца или ненадлежащего хранения мазка. Отрицательный результат может быть получен также у пациентов на начальном этапе заболевания и имеющих недостаточную концентрацию антигена. Таким образом, при наличии клинических данных в пользу БГСА-инфекции и получении отрицательного результата экспресс-теста необходимо взять новый мазок и протестировать его в культуральном исследовании.

Экспресс-тест не позволяет проводить количественную оценку концентрации БГСА. В редких случаях образцы с большим количеством *S. aureus* могут давать ложноположительные результаты.

Кому проводить экспресс-тест и культуральное исследование на БГСА?

Риск развития острого БГСА фарингита и тонзиллита среди взрослых выше в случае наличия у них детей школьного возраста [41, 42]. Развитие первой ревматической атаки во взрослом возрасте имеет крайне низкую вероятность, даже при недиагностированном и нелеченом остром стрептококковом фарингите. При клинической картине острой БГСА-инфекции у взрослых использование экспресс-диагностики позволяет принять

Таблица 4. Особенности оценки уровня антистрептолизина-О (АСЛ-О) в сыворотке у пациентов со стрептококковой инфекцией

Норма АСЛ-О < 200 ЕД
Повышение АСЛ-О: недавно перенесенная или текущая инфекция БГС группы А, С и G
Подтверждает диагноз осложнений БГСА-инфекции (гломерулонефрит, ревматическая лихорадка, синдром PANDAS) при их проявлениях
Положителен у 80% больных с осложнениями БГСА-инфекции
Быстрое назначение антибиотика может повлиять на АСЛ-О
Негативный тест не исключает диагноза БГСА-инфекции
При необходимости подтверждения диагноза стрептококковой инфекции (или ее осложнения), когда уровень АСЛ-О низкий при первичном исследовании, следует повторить анализ через 10 дней
АСЛ-О снижается в течение 6–12 мес после БГСА-инфекции

Примечание. БГСА — β-гемолитический стрептококк группы А; синдром PANDAS — детские аутоиммунные нервно-психические расстройства, ассоциированные со стрептококковыми инфекциями (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections).

обоснованное решение о целесообразности антибактериальной терапии [21]. Именно в этой возрастной группе, как это ни странно, имеет место избыточное использование антибиотиков при боли в горле [43].

Следует отметить, что у детей в возрасте до 3 лет острый БГСА фарингит и тонзиллит нередко ассоциируются с лихорадкой, слизисто-гнойным ринитом и лимфаденопатией, тогда как экссудативные элементы на небных миндалинах встречаются крайне редко. БГСА фарингит и тонзиллит обычно развиваются у детей школьного возраста (до 37%); у детей до 5 лет его частота ниже (до 24%), что подтверждает необходимость проведения экспресс-диагностики и культуральных исследований в этих возрастных группах больных [44]. Распространенность острой БГСА-инфекции верхних дыхательных путей у детей до 3 лет оценивается в 10–14%, а по некоторым данным, не превышает 6% [45, 46]. Кроме того, развитие острой ревматической лихорадки не свойственно детям в этом возрасте [47]. Среди всех случаев острой ревматической лихорадки в этом исследовании дети до 5 лет составили 5% больных, причем средний возраст заболевших равнялся 4 годам. Вероятно, это связано с необходимостью повторных контактов со стрептококковой инфекцией для развития аутоиммунной болезни [48].

Таким образом, тестирование этиологии острого фарингита у детей младше 3 лет без особых показаний не рекомендуется. К таким особым показаниям следует отнести наличие контактных лиц с острым БГСА-фарингитом в семье. Вероятность заражения другого члена семьи составляет в таком случае 25%, при этом речь идет лишь о клинически проявляющемся остром заболевании, а не о носительстве инфекции [49].

Целесообразность повторного тестирования на БГСА

При назначении антибактериальной терапии пациенту с верифицированным острым БГСА фарингитом или тонзиллитом клинический ответ обычно развивается в течение первых 24–48 ч лечения. Даже в случае отсутствия антимикробной терапии стрептококковый тонзиллофарингит является саморазрешающимся заболеванием в течение нескольких дней [50, 51]. Персистирование симптомов дольше означает развитие гнойных осложнений или хроническое носительство БГСА. В связи с этим обычно повторное тестирование (как экспресс-тестом, так и культуральным методом) на БГСА пациентов, которым была назначена адекватная антибактериальная терапия, нецелесообразно. Исключение составляют лишь пациенты с высоким риском развития острой ревматической атаки или больные с рецидивирующими эпизодами острого БГСА фарингита и тонзиллита. До 7–37% детей, получавших обоснованную и правильную антибактериальную терапию, имеют положительный экспресс-тест (или результат культурального исследования) после проведения курса лечения [52]. В большинстве случаев неудачная терапия связана с носительством БГСА у этих пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Initiative for Vaccine Research (IVR). Bacterial infections. Group A Streptococcus. *World Health Organization*. URL: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_bacterial/en/index3.html. Accessed March 20, 2013.
2. Gerber M.A. Diagnosis and Treatment of Pharyngitis in Children. *Pediatr Clin N Am*. 2005; 52: 29– 747.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно обобщить рекомендации по диагностике острого БГСА фарингита и тонзиллита [5, 14, 53].

1. Поскольку только клиническая картина не всегда позволяет однозначно различить БГСА и вирусную инфекции, необходимо проведение экспресс-теста для выявления БГСА в мазках из зева и/или культуральное исследование.
2. Вирусная этиология фарингита более вероятна в случае сопутствующих симптомов ринореи, кашля, микро-везикул на небных дужках, афт на слизистых оболочках ротовой полости и осиплости голоса.
3. У детей и подростков в случае отрицательного результата экспресс-теста необходимо брать мазок для культурального микробиологического исследования (А)².
4. Положительный результат экспресс-теста не требует проведения микробиологического исследования, поскольку является высокоспецифичным для БГСА-инфекции (А).
5. Рутинное исследование мазков из зева культуральным методом у взрослых с отрицательным результатом экспресс-теста на БГСА обычно не требуется, так как риск развития БГСА фарингита или тонзиллита у взрослых невысок, а вероятность развития ревматической лихорадки исключительно мала (В).
6. Исследование антистрептококковых антител (АСЛ-О) для диагностики БГСА фарингита и тонзиллита не рекомендуется, поскольку не отражает острую ситуацию в данный момент (А). Также не требуется исследования С-реактивного белка и лейкоцитарной формулы для дифференциальной диагностики острого БГСА фарингита и тонзиллита.
7. Диагностические тесты на БГСА-инфекцию обычно не рекомендуются у детей до 3 лет, поскольку для них не характерно развитие ревматической лихорадки, а частота стрептококкового фарингита и тонзиллита в этой возрастной группе очень низка. Тестирование на БГСА детей младше 3 лет может быть обоснованным при наличии у них таких факторов повышенного риска, как, например, наличие старших братьев и сестер с БГСА-инфекцией (В).
8. Рутинное использование экспресс-теста или культурального исследования после проведения антибактериального лечения не рекомендуется, однако может быть показано при определенных обстоятельствах (А).
9. Диагностическое тестирование или эмпирическая антибактериальная терапия у бессимптомных контактных лиц пациента с острым БГСА фарингитом или тонзиллитом не рекомендуется (В).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Обзор литературы написан при поддержке компании Dectra Pharma.

3. Bisno A. L., Gerber M. A., Gwaltney J. M., Kaplan E. L., Schwartz R. H. Practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 113–25.
4. Ebell M. H., Smith M. A., Barry H. C., Ives K., Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA*. 2000; 284: 2912–8.

² В скобках представлен уровень доказательности.

5. Shulman S., Bisno A., Clegg H. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clinical Infectious Diseases*. Sept, 2012.
6. Meier F.A., Centor R.M., Graham Jr.I. et al. Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 825–9.
7. Arditi M., Shulman S.T., Davis A.T. et al. Group C beta-hemolytic streptococcal infections in children: nine pediatric cases and review. *Rev Infect Dis*. 1989; 11: 34–45.
8. Gerber M.A., Randolph M.F., Martin N.J. et al. Community wide outbreak of group G streptococcal pharyngitis. *Pediatrics*. 1991; 87: 598–606.
9. Amess J.A., O'Neill W., Giollariabhaigh C.N., Dytrych J.K. A six-month audit of the isolation of *Fusobacterium necrophorum* from patients with sore throat in a district general hospital. *Br J Biomed Sci*. 2007; 64: 63–5.
10. Jensen A., Hagelskjaer K.L., Prag J. Detection of *Fusobacterium necrophorum* subsp. *funduliforme* in tonsillitis in young adults by real-time PCR. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13: 695–701.
11. Batty A., Wren M.W., Gal M. *Fusobacterium necrophorum* as the cause of recurrent sore throat: comparison of isolates from persistent sore throat syndrome and Lemierre's disease. *J Infect*. 2005; 51: 299–306.
12. Centor R.M., Geiger P., Waites K.B. *Fusobacterium necrophorum* bacteremic tonsillitis: 2 cases and a review of the literature. *Anaerobe*. 2010; 16: 626–8.
13. Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20: 622–59.
14. 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 adults. *JAMA*. 2004; 291: 1587–95.
15. Centor R.M., Witherspoon J.M., Dalton H.P., Brody C.E., Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981; 1: 239–46.
16. Wald E.R., Green M.D., Schwartz B., Barbadora K. A streptococcal score card revisited. *Pediatr Emerg Care*. 1998; 14: 109–11.
17. Attia M.W., Zaoutis T., Klein J.D., Meier F.A. Performance of a predictive model for streptococcal pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155: 687–91.
18. Linder J.A., Chan J.C., Bates D.W. Evaluation and treatment of pharyngitis in primary care practice: the difference between guidelines is largely academic. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1374–9.
19. Bisno A.L. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics*. 1996; 97: 949–54.
20. Snow V., Mottur-Pilson C., Cooper R.J., Hoffman J.R. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 506–8.
21. Gerber M.A. Diagnosis of pharyngitis: methodology of throat cultures. In: Shulman S.T., ed. *Pharyngitis: management in an era of declining rheumatic fever*. New York: Praeger. 1984. P. 61–72.
22. Gerber M.A. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8: 820–4.
23. Schwartz R.H., Gerber M.A., McCoy P. Effect of atmosphere of incubation on the isolation of group A streptococci from throat cultures. *J Lab Clin Med*. 1985; 106: 88–92.
24. Brien J.H., Bass J.W. Streptococcal pharyngitis: optimal site for throat culture. *J Pediatr*. 1985; 106: 781–3.
25. Kellogg J.A. Suitability of throat culture procedures for detection of group A streptococci and as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits. *J Clin Microbiol*. 1990; 28: 165–9.
26. Randolph M.F., Gerber M.A., DeMeo K.K., Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr*. 1985; 106: 870–5.
27. Gerber M.A., Shulman S.T. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17: 571–80.
28. Tanz R.R., Gerber M.A., Kabat W., Rippe J., Seshadri R., Shulman S.T. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics*. 2009; 123: 437–44.
29. Johnson D.R., Kaplan E.L. False-positive rapid antigen detection test results: reduced specificity in the absence of group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Infect Dis*. 2001; 183: 1135–7.
30. Soyletir G., Ener B., Basaran M. et al. Direct antigen detection for group A streptococcal pharyngitis: comparison of throat cultures and the direct antigen test. *Mikrobiyol Bul*. 1988; 22 (4): 322–6.
31. Dagnelie C.F., Bartelink M.L., van der Graaf Y. et al. Towards a better diagnosis of throat infections (with group A beta-haemolytic streptococcus) in general practice. *Br J Gen Pract*. 1998 Feb; 48 (427): 959–62.
32. Lindbaek M., Hoiby E.A., Lermark G. et al. Which is the best method to trace group A streptococci in sore throat patients: culture or GAS antigen test? *Scand J Prim Health Care*. 2004 Dec; 22 (4): 233–8.
33. Stingu C.S., Turcu T., Dimitriu S., Dimitriu D. The impact of a sore throat score on clinical management of streptococcal angina. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2005 Jan-Mar; 109 (1): 136–9.
34. Sarikaya S., Aktas C., Ay D., Cetin A., Celikmen F. Sensitivity and specificity of rapid antigen detection testing for diagnosing pharyngitis in the emergency department. *Ear Nose Throat J*. 2010 Apr; 89 (4): 180–2.
35. Flores M.G., Conejero J., Grenzner Martinel E. et al. Early diagnosis of streptococcal pharyngitis in paediatric practice: Validity of a rapid antigen detection test. *Aten Primaria*. 2010 Jul; 42 (7): 356–61. Doi: 10.1016/j.aprim.2010.01.011. Epub 2010 Mar 26.
36. Cohen J.F., Chalumeau M., Levy C. et al. Effect of clinical spectrum, inoculum size and physician characteristics on sensitivity of a rapid antigen detection test for group A streptococcal pharyngitis. 1007/s10096-012-1809-1. Epub 2013 Jan 23.
37. Linder J.A., Stafford R.S. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians. *JAMA*. 2001; 286: 1181–6.
38. Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Тер. архив*. 2004; 76 (5): 45–51.
39. Shet A., Kaplan E.L. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 420–6; quiz 27–30.
40. Johnson D.R., Kurlan R., Leckman J., Kaplan E.L. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 481–90.
41. Komaroff A.L., Pass T.M., Aronson M.D. et al. The prediction of streptococcal pharyngitis in adults. *J Gen Intern Med*. 1986; 1: 1–7.
42. 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.
43. Linder J.A., Chan J.C., Bates D.W. Evaluation and treatment of pharyngitis in primary care practice: the difference between guidelines is largely academic. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1374–9.
44. Shaikh N., Leonard E., Martin J.M. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010; 126: e557–64.
45. Nussinovitch M., Finkelstein Y., Amir J., Varsano I. Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in preschool children aged 3 months to 5 years. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999; 38: 357–60.
46. Rimoim A.W., Hamza H.S., Vince A. et al. Evaluation of the WHO clinical decision rule for streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 1066–70.
47. Tani L.Y., Veasy L.G., Minich L.L., Shaddy R.E. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? *Pediatrics*. 2003; 112: 1065–8.
48. Ellis N.M., Kurahara D.K., Vohra H. et al. Priming the immune system for heart disease: a perspective on group A streptococci. *J Infect Dis*. 2010; 202: 1059–67.
49. Lindbaek M., Francis N., Cannings-John R., Butler C.C., Hjortdahl P. Clinical course of suspected viral sore throat in young adults: cohort study. *Scand J Prim Health Care*. 2006; 24: 93–7.
50. Zwart S., Rovers M.M., de Melker R.A., Hoes A.W. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ*. 2003; 327: 1324.
51. Del Mar C.B., Glasziou P.P., Spinks A.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. CD000023.
52. Kaplan E.L., Gooch I.W., Notario G.F., Craft J.C. Macrolide therapy of group A streptococcal pharyngitis: 10 days of macrolide therapy (clarithromycin) is more effective in streptococcal eradication than 5 days (azithromycin). *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 1798–802.
53. Chiappini E., Regoli M., Bonsignori F. et al. Analysis of Different Recommendations From International Guidelines for the Management of Acute Pharyngitis in Adults and Children. *Clin Ther*. 2011; 33 (1): 48–58.