



УДК: 616.322-002.2:616.981.21:615.33

## ВОЗМОЖНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ СТРЕПТОКОККОВОЙ ЭТИОЛОГИИ

Г. С. Мальцева, О. Н. Гринчук, Е. В. Ильинская

## THE POSSIBILITY OF ANTIBIOTIC THERAPY IN CHRONIC TONSILLITIS STREPTOCOCCAL ETIOLOGY

G. S. Maltseva, O. N. Grinchuk, E. V. Ijinskaya

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава РФ  
(Директор – засл. врач РФ, член-корр. РАМН, проф. Ю. К. Янов)

На основании проведенного исследования с использованием метода электронной микроскопии обнаружена внутриклеточная персистенция стрептококка в эпителиоцитах небных миндалин, удаленных у пациентов с хроническим тонзиллитом стрептококковой этиологии. На основании собственных данных и данных литературы обосновано применение антибактериальных препаратов из группы макролидов в лечении хронического тонзиллита стрептококковой этиологии. Показана эффективность данного лечения и стойкость полученных результатов в отдаленные сроки наблюдения – до 25 мес.

**Ключевые слова:** хронический тонзиллит, макролиды, стрептококковая инфекция, тонзилэктомия, электронная микроскопия.

**Библиография:** 19 источников.

The study with the use of electron microscopy revealed the intracellular persistence of streptococci in the epithelial cells of the tonsils, removed from patients with chronic tonsillitis streptococcal etiology. Based on its own data and the literature data authors justified the use of macrolides in the treatment of chronic tonsillitis streptococcal etiology. The effectiveness was proved of this treatment and durability of the results in the long-term observation periods of up to 25 months.

**Key words:** chronic tonsillitis, macrolide antibiotic, streptococcal infection, tonsillectomy, electron microscopy.

**Bibliography:** 19 sources.

Основным этиологическим фактором в развитии хронического тонзиллита (ХТ) является  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (ГСА) [7]. Частота обнаружения ГСА при хроническом тонзиллите, по данным разных авторов, колеблется от 15 до 50% [4, 17, 10, 12, 18].

В последнее время настороженность оториноларингологов в отношении стрептококковой инфекции неоправданно снизилась. Между тем в минувшее десятилетие отмечался рост постстрептококковых осложнений, таких как ревматизм (или ревматическая лихорадка), острый постстрептококковый гломерулонефрит, хорея и реактивные артриты [2].

В последние годы все больше сообщений появляется о постстрептококковых аутоиммунных заболеваниях центральной нервной системы. Спектр постстрептококковых заболеваний центральной нервной системы достаточно широк и включает в себя расстройства движения (хорея, тики, дистония, паркинсонизм), психические нарушения (особенно эмоциональные) и рас-

стройства сна. Особенно часто эти заболевания встречаются в детском возрасте, в связи с чем выделены в особую группу – «PANDAS» – Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (детские аутоиммунные нейropsychические расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией). Аутоиммунная теория этих заболеваний еще окончательно не установлена, тем не менее в ее пользу свидетельствует значительное улучшение течения указанных заболеваний после удаления небных миндалин [11].

Несмотря на то, что ГСА известен как экстрацеллюлярный патоген, он продуцирует и многочисленные инвазивные факторы, позволяющие проникать в тонзиллярные эпителиальные клетки [13, 14]. А. Osterlund [16] обнаружил, что небные миндалины у детей с рецидивирующим тонзиллитом содержат стрептококки, находящиеся внутри клеток, и предположил, что этот лимфоидный орган может быть резервуаром для рецидивирующих инфекций.



В случае нахождения ГСА внутриклеточно он не всегда может быть диагностирован обычными культуральными методами. Эти данные подтверждаются микробиологическими исследованиями небных миндалин, удаленных у детей с рецидивирующим острым тонзиллитом, которые выявили ГСА в 47% случаев, в то время как в мазках до операции у этих же больных ГСА был выделен менее чем в половине случаев его высева из удаленных миндалин [9]. Микробиологическому исследованию операционного материала, вероятно, предшествовала гомогенизация миндалин, что приводило к разрушению клеток и высвобождению ГСА. Аналогичные данные получили P. Kasenomm et al. [15].

По данным Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи около 40,0% больных ХТ имеют хроническую стрептококковую инфекцию, подтвержденную результатами лабораторных исследований: обнаружением β-гемолитических стрептококков в лакунах наряду с повышенным содержанием антистрептолизина-О (АСЛ-О) в крови [5].

В стандартах лечения ХТ многих зарубежных стран больным с повышенным содержанием АСЛ-О рекомендуют проводить неоднократные курсы системной антибактериальной терапии и только в случае их неэффективности производить тонзиллэктомию. В нашей же стране стандарты лечения ХТ стрептококковой этиологии отсутствуют.

Для лечения заболеваний, вызванных ГСА, обычно применяют препараты пеницилина, к которому сохраняется высокая чувствительность микроба [8, 19]. Однако на практике мы нередко наблюдаем отсутствие эффекта от природных и синтетических пенициллинов. Это обусловлено рядом причин, среди которых можно выделить две.

1. У большинства больных ХТ (в 56,5% случаев) β-гемолитические стрептококки встречаются в ассоциации с золотистым стафилококком [6]. Поэтому ГСА, чувствительный к β-лактамам *in vitro*, будет устойчив к указанной группе антибактериальных препаратов *in vivo* в связи с тем, что ассоциированный с ним золотистый стафилококк вырабатывает β-лактамазу [3], инактивирующую действие пенициллинов.

2. Следующей причиной неудач антибактериальной терапии может являться внутриклеточная персистенция стрептококков. Как известно, пенициллины не проникают внутрь клеток и не могут элиминировать находящиеся там микроорганизмы.

В нашем институте в целях подтверждения внутриклеточной персистенции стрептококков произведено изучение ультраструктур ткани небных миндалин, удаленных у 10 больных с деком-

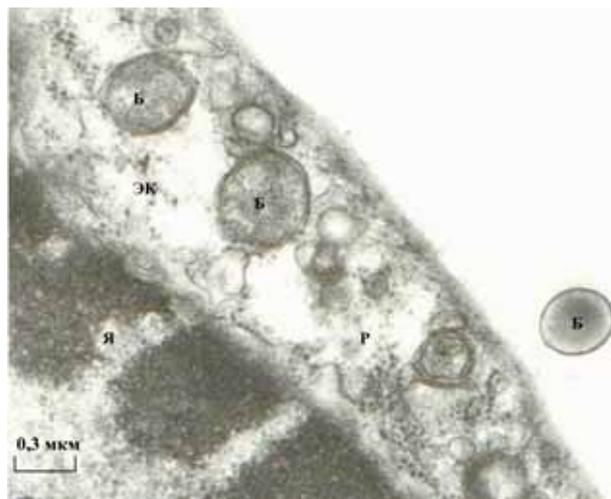


Рис. 1. Электроннограмма эпителиальной клетки. В цитоплазме эпителиоцита и у его поверхности видны бактерии.

пенсированной формой хронического тонзиллита. У всех больных стрептококковая этиология хронического тонзиллита была подтверждена лабораторными методами (микробиологическими и иммунологическими).

После изготовления полутонких срезов и в результате их анализа для дальнейшего ультраструктурного исследования были выбраны области, где эпителий, вдаваясь в прилегающую лимфоидную ткань, образует вторичные крипты. Нередко в просвете вторичных крипт обнаруживалось значительное количество клеточного детрита. Многие эпителиальные клетки (ЭК), выстилающие такие участки, демонстрировали различную степень деструктивных изменений. Как правило, именно в этих областях встречались бактериальные клетки (Б) – кокки. Кокки присутствовали как внутри эпителиоцитов, так и в просвете крипт и имели отчетливую двойную клеточную мембрану (рис. 1), иногда была представлена и микрокапсула (МК) (рис. 2).

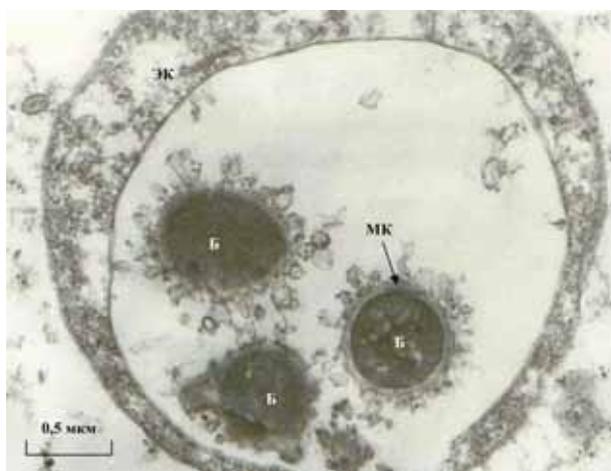


Рис. 2. Электроннограмма бактерий, окруженных отростками эпителиальной клетки.



**Рис. 3.** Электроннограмма эпителиоцита из глубины эпителиального слоя. Стрелкой указана бактерия, заключенная в цитоплазматическую вакуоль; двумя стрелками показана бактерия, расположенная непосредственно в цитоплазме клетки.

На основе анализа ультраструктуры и идентификации микроорганизмов, которая проводилась в соответствии с «Атласом анатомии бактерий, патогенных для человека и животных» [1], можно говорить о наличии двух типов кокков. Первый тип кокков был представлен бактериальными клетками с отчетливой двойной цитоплазматической мембраной, что является характерной чертой стрептококков. Второй тип кокков был представлен бактериями с одноконтурной цитоплазматической мембраной, отличающей стафилококки (рис. 1). Кроме того, присутствие кокков в эпителиоцитах было обнаружено в двух видах: их свободное нахождение в цитоплазме клеток и изоляция в клеточных вакуолях (В) (рис. 3).

Таким образом, наши исследования подтвердили внутриклеточное нахождение стрептококков и стафилококков в эпителиоцитах небных миндалин больных хроническим тонзиллитом. На современном этапе среди множества антибактериальных препаратов только препараты группы макролидов могут воздействовать на внутриклеточные формы микроорганизмов.

Учитывая выше изложенное, макролиды должны быть препаратом выбора при лечении больных ХТ стрептококковой этиологии, так как они воздействуют, с одной стороны, на золотистый стафилококк, тем самым инактивируя  $\beta$ -лактамазу, а с другой стороны, на ГСА, находящийся внутри клеток слизистой оболочки глотки и небных миндалин.

В связи с этим наша дальнейшая работа была посвящена оценке эффективности лечения больных ХТ стрептококковой этиологии системным применением антибактериальных препаратов группы макролидов.

Объектом исследования были 114 больных ХТ стрептококковой этиологии, подтвержденной

лабораторными методами исследования. Диагноз ХТ ставился на основании наличия, по крайней мере двух местных признаков а также характерных жалоб и данных анамнеза. В исследование не включались больные ХТ с сопутствующими хроническими заболеваниями околоносовых пазух и уха.

Микробиологическое определение ГСА на слизистой оболочке глотки и миндалин производили с помощью стреп-теста А, диагностикума для выявления стрептококков группы А в реакции коагутинации.

Иммунологическое исследование заключалось в определении АСЛ-О методом иммунотурбидиметрии на автоматическом биохимическом анализаторе synchron CX5 PRO. Референтными являются значения АСЛ-О < 144 МЕ/мл.

Клиническая картина до лечения характеризовалась типичными для ХТ жалобами и симптомами. Как видно на рис. 4, большинство больных жаловались на постоянную и (или) периодическую боль, першение в глотке, образование казеозных пробок, неприятный запах изо рта, слабость, вялость, быструю утомляемость, частые ОРВИ. При этом только 15% больных болели ангинами 2 и более раз в год. 60% пациентов с ХТ стрептококковой этиологии имели длительный субфебрилитет. Почти у трети пациентов были жалобы со стороны опорно-двигательной (артралгия) и сердечно-сосудистой систем (тахикардия, кардиалгия). Обследование у ревматолога не выявило органической патологии.

При фарингоскопии у большинства пациентов небные миндалины, как правило, были 1–2-й степени, рубцово изменены, спаяны с дужками, в лакунах имелось казеозное содержимое, реже жидкий гной, небные дужки валикообразно утолщены, с гиперемированными краями. Регионарные лимфоузлы были увеличены и болезненны при пальпации у 63% больных.

У всех больных был выделен ГСА со слизистой оболочки глотки и миндалин и имелось повышенное содержание АСЛ-О в крови. При этом у 20% обследованных содержание АСЛ-О было в пределах от 144 до 199 МЕ/мл, у 42% – от 200 до 299 МЕ/мл и у 38% – от 300 до 1200 МЕ/мл.

Все больные были рандомизированы в две группы: 1-я, или основная, группа включала 84 больных ХТ, получивших системную антибактериальную терапию кларитромицином (кларид СР) 500 мг в течение 10 дней 1 раз в сутки; 2-я, или группа сравнения, состояла из 30 больных ХТ, получивших традиционное местное лечение (десятидневный курс промывания лакун небных миндалин 0,01% раствором мирамистина). Части пациентов из 1-й группы наряду с системной антибактериальной терапией проводилось местное лечение (промывание лакун небных миндалин). Это было вызвано необ-



Рис. 4. Частота различных жалоб среди больных ХТ со стрептококковой инфекцией.

ходимостью эвакуировать застоявшиеся казеозно-гнойные массы у больных с выраженным нарушением дренажной функции лакун.

Всем больным выполнено клиническое, микробиологическое, иммунологическое обследование непосредственно до лечения, через 2–4 недели, 6–8 месяцев и через 12–25 месяцев после начала лечения.

Клинический эффект расценивался как положительный в случаях, когда жалобы больных и объективная симптоматика полностью исчезли либо наблюдалось их значительное уменьшение. Соответственно отсутствие динамики жалоб и объективной симптоматики расценивалось как отсутствие клинического эффекта. Динамика лабораторных показателей считалась положительной, если уровень антистрептолизина-О в ходе лечения снижался и (или) повторное исследование мазка из зева не выявляло наличия ГСА.

Через 2–4 недели после лечения было обследовано 114 человек. Из них: 84 больных основной группы и 30 человек из группы сравнения.

Среди больных, получавших системную антибактериальную терапию кларитромицином, положительный клинический эффект был отмечен у 54 (64,3%). В группе сравнения положительная динамика клинической картины наблюдалась у 16 (53,3%) человек (табл. 1).

В то же время частота положительной динамики лабораторных показателей [снижение

Таблица 1

Динамика клинической картины и лабораторных показателей через 2–4 недели после лечения

Группы больных	Положительная клиническая динамика – количество больных (частота, %)	Положительная динамика лабораторных показателей – количество больных (частота, %)
Системная антибактериальная терапия, n = 84	54 (64,3)	61 (72,6)
Местное лечение, n = 30	16 (53,3)	13 (43,3)

уровня АСЛ-О и (или) исчезновение ГСА] наблюдалась значительно чаще у больных, получавших кларитромицин – 72,6%, в то время как в группе сравнения положительная динамика лабораторных показателей наблюдалась всего в 43,3% случаев (табл. 1).

Таким образом, мы наблюдаем некоторое несоответствие клинических и лабораторных данных непосредственно после лечения. У больных после системной антибактериальной терапии снизился АСЛ-О в крови и исчез ГСА в 72,6%, в то время как улучшение самочувствия и уменьшение жалоб наблюдалось только у 64,3% больных. После местного лечения наблюдается обратное соотношение: частота положительной динамики клинической картины превышает частоту поло-

Таблица 2

Динамика положительных клинических результатов лечения

Группа пациентов	Количество пациентов с положительными результатами лечения (через 2–4 нед)	Количество пациентов с сохранением положительных результатов через 6–8 мес.	Количество пациентов с сохранением положительных результатов через 12–25 мес.
Системная антибактериальная терапия	54	49, 90,6%	45, 83,3%
Местная терапия	16	2, 12,5%	0



жительной динамики лабораторных показателей, свидетельствующих о наличии стрептококковой инфекции.

Мы проследили стойкость полученных результатов на протяжении 12–25 месяцев (табл. 2)

Как следует из представленных данных, больные, получавшие кларитромицин, имели достаточно стойкие результаты лечения: 83,3% больных, имевших положительную динамику после лечения, сохраняли ее и через 12–25 месяцев. Положительной клинической динамике соответствовала динамика лабораторных показателей. Как правило, через 1 год у пациентов после системной антибактериальной терапии из глотки не выделялся ГСА и уровень АСЛ-О снижался до референтных значений. В то же время ни один больной

с положительной динамикой после местного лечения не сохранил достигнутых результатов даже через 12 месяцев. Отсутствие стойких результатов после местной терапии больных с ХТ стрептококковой этиологии косвенно свидетельствует о наличии внутриклеточной персистенции ГСА. Местные санлирующие мероприятия воздействуют только на внеклеточные микроорганизмы и не могут элиминировать внутриклеточные формы. В связи с этим небные миндалины продолжают служить резервуаром для персистенции ГСА. При неблагоприятных для макроорганизма условиях, влекущих за собой снижение защитных реакций, происходит активация микроорганизмов, в данном случае – ГСА, что вызывает обострение клинической симптоматики хронического тонзиллита.

### Выводы

Наличие стрептококков и стафилококков непосредственно в цитоплазме эпителиальных клеток является отражением их персистенции в ткани небных миндалин при хроническом тонзиллите.

Препаратами выбора для проведения системной антибактериальной терапии при лечении хронического тонзиллита стрептококковой этиологии должны быть макролиды.

Положительный эффект после системной антибактериальной терапии у пациентов с хроническим тонзиллитом стрептококковой этиологии наблюдается в 64,3% случаев и сохраняется у большинства больных в течение 25 мес.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян А. А., Кац Л. Н., Павлова И. Б. Атлас анатомии бактерий, патогенных для человека и животных. – М.: Медицина, 1972. – 181 с.
2. Брико Н. И. Болезни, вызываемые стрептококками группы А в начале XXI века: проблемы и перспективы профилактики // Вестн. РАМН. – 2001. – № 2. – С. 3–6.
3. Гогурчунов М.-Р. И., Гаджимирзаев Г. А., Гамзатова Э. Г. Микрофлора содержимого лакун миндалин и ее антибиотикочувствительность у больных хроническим компенсированным тонзиллитом с атопией // Вестн. оторинолар. – Прил. – 2006. – № 5. – С. 293–294.
4. Ковалева Л. М., Ланцов А. А. Диагностика и лечение заболеваний глотки у детей. – СПб.: НИИ ЛОР, 1995. – 100 с.
5. Мальцева Г. С., Янов Ю. К. Применение лабораторных методологий в этиологической диагностике хронического тонзиллита // Рос. оторинолар. – 2007. – № 2 (27). – С. 46–55.
6. Мальцева Г. С., Рязанцев С. В. Системная антибактериальная терапия при хроническом тонзиллите // Рос. оторинолар. – 2009. – Прил. № 2. – С. 106–113.
7. Пальчун В. Т. Развитие проблемы хронического тонзиллита // Вестн. оторинолар. – 2006. – № 6. – С. 7–8.
8. Страчунский Л. С., Каманин Е. И., Тарасов А. А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор antimicrobных препаратов в оториноларингологии // Журн. ушн. нос. и горл. бол. – 2002. – № 5. – С. 83–91.
9. Beta-hemolytic streptococci in tonsil hypertrophy and recurrent tonsillitis / A. Ramirez [et al.] // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. – 1997. – Vol. 15. – N 6. – P. 315–323.
10. Fine-needle aspiration as a diagnostic tool for recurrent tonsillitis / E. Inci [et al.] // J. Int. Med Res. – 2003. – Vol. 31. – N 4. – P. 307–318.
11. Heubi C. PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections—an uncommon, but important indication for tonsillectomy / C. Heubi, S. R. Shott // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2003. – Vol. 67. – N 8. – P. 837–840.
12. Incidence of Streptococcus pyogenes pharyngitis in Bariloche, Argentina / G. Rubinstein [et al.] // Rev. Argent. Microbiol. – 2005. – Vol. 37. – N 2. – P. 84–86.
13. LaPenta D. Group A streptococci efficiently invade human respiratory epithelial cells // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. – 1994. – Vol. 91. – N 25. – P. 12115–12119.
14. Lilja M. Raisanen S., Stenfors L.E. Initial events in the pathogenesis of acute tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 1998. – Vol. 45. – N 1. – P. 15–20.
15. Macroscopic oropharyngeal signs indicating impaired defensive function of palatine tonsils in adults suffering from recurrent tonsillitis / P.Kasenomm [et al.] // APMIS. – 2004. – Vol. 112. – N 4–5. – P. 248–256.
16. Osterlund A. Intracellular reservoir of Streptococcus pyogenes in vivo: a possible explanation for recurrent pharyngotonsillitis // Laryngoscope. – 1997. – Vol. 107. – N 5. – P. 640–647.
17. Pichichero M.E. Sore throat after sore throat after sore throat. Are you asking the critical questions? // Postgrad. Med. – 1997. – Vol. 101, N 1. – P. 205–218.



18. Solak S, Ergonul O. Short communication: clinical predictors of group A beta hemolytic streptococci isolation in upper respiratory tract infections // Mikrobiyol. Bul. – 2005. – Vol. 39, N 3. – P. 333–340.
19. Uysal S., Sancak R., Sunbul M. A comparison of the efficacy of cefuroxime axetil and intramuscular benzathine penicillin for treating streptococcal tonsillopharyngitis // Ann. Trop Paediatr. – 2000. – Vol. 20, N 3. – P. 199–202.

**Мальцева** Галина Семеновна – докт. мед. наук, ученый секретарь СПб НИИ ЛОР. 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел. (812) 316-28-52, e-mail: g.s.maltseva@gmail.ru

**Гринчук** Оксана Николаевна – научный сотрудник СПб НИИ ЛОР. 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел. +7-911-228-71-09

**Ильинская** Евгения Васильевна – канд. биол. наук, ст. н. с. СПб НИИ ЛОР. 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел. +7-921-976-91-91

УДК 616.22-006.52:615.281.8

## ПАПИЛЛОМАТОЗ ГОРТАНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Д. М. Мустафаев, В. М. Свистушкин, А. С. Кочнева

### LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS: CURRENT OPTIONS OF THE THERAPY

D. M. Mustafaev, V. M. Svistushkin, A. S. Kochneva

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва

(Директор – засл. деят. науки РФ, член-корр. РАМН, проф. Г. А. Оноприенко)

В статье представлены варианты лечебной тактики папилломатоза гортани. Несмотря на многочисленность методов лечения папилломатоза гортани, радикального этиопатогенетического средства до настоящего времени не найдено. Современная лечебная практика основывается на трех основных направлениях и их сочетании. Во-первых, совершенствование хирургических методов. Во-вторых, поиск новых медикаментозных (индол-3-карбинол, цидофовир, противовирусные агенты и др.) препаратов, которые чаще всего применяются как адъювантная терапия. В-третьих, разработка методик вакцинации.

**Ключевые слова:** папилломатоз гортани, вирус папилломы человека.

**Библиография:** 20 источников

The article presents the options of the treatment tactics laryngeal papillomatosis. Despite the great number of methods of treatment laryngeal papillomatosis, the radical etiopathogenetic funds to date not found. The modern medical practice is based on three basic directions, and their combination. Firstly, the improvement of surgical techniques. Secondly, the search for new medicinal (indole-3-carbinol, cidofovir, antiviral agents, etc.) drugs that are most often used as an adjuvant therapy. Thirdly, development of the methods of vaccination.

**Key words:** laryngeal papillomatosis, human papilloma virus.

**Bibliography:** 20 sources.

Среди сложных и неразрешенных проблем современной медицины значительное место занимает папилломатоз гортани (ПГ). Тяжесть заболевания, часто приводящего к инвалидизации больных, нередкие неудачи в лечении заставляют оториноларингологов искать новые пути решения данной проблемы.

По данным разных авторов, папилломы гортани составляют 15,9–57,5% от всех доброкачественных образований гортани, с приблизительно одинаковой частотой поражая мужчин и женщин [2, 4, 6, 10, 12, 14].

Папиллома является доброкачественной опухолью, развивающейся из плоского или переход-

ного эпителия. В связи с частым рецидивированием, бурным ростом и анатомической узостью просвета гортани растущая опухоль приводит к нарушению голосообразовательной, а в последующем, при сужении ее просвета, и дыхательной функции органа. Выделяемые клинически ювенильная и взрослая формы заболевания гистологически идентичны (фиброэпителиальная опухоль), однако существенно различаются по клиническому течению: при ювенильном папилломатозе отмечается высокая степень рецидивирования и чаще встречаются распространенные формы, а у взрослых есть риск малигнизации папиллом [2, 4, 6, 10, 12, 14].