

УДК 616.94-022.7-092-053.2

ПРОХОРОВ Е.В., ЧЕЛПАН Л.Л.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

СТРЕПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Резюме. Стрептококковые инфекции являются наиболее распространенными заболеваниями бактериальной природы. Основное значение в патологии человека имеют стрептококки серологической группы А. Различают первичные, вторичные и редко встречающиеся формы стрептококковой инфекции. К первичным формам относятся стрептококковые поражения дыхательных путей, скарлатина, рожа. Среди вторичных форм выделяют заболевания аутоиммунной природы (острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит, васкулиты, неврологические расстройства и др.). К вторичным формам заболевания без аутоиммунного компонента относят перитонзиллярный абсцесс, менингит, бактериальный миокардит, септические осложнения. Редкие или инвазивные формы стрептококковой инфекции — энтерит, очаговые поражения внутренних органов, синдром токсического шока, первичный перитонит. Патогенез стрептококковой инфекции представлен несколькими последовательными реакциями, в том числе системным воспалительным ответом. Перспективными направлениями решения данной проблемы являются: совершенствование методов диагностики стрептококковой инфекции, рациональная антибактериальная терапия, разработка вакцины, эффективной в отношении большинства видов стрептококков группы А.

Ключевые слова: стрептококк, инфекция, дети, патогенез.

Введение

Стрептококковые инфекции (СИ) относят к числу наиболее распространенных заболеваний бактериальной природы. Первостепенное, доминирующее значение в патологии человека имеют стрептококки серологической группы А (СГА) [2, 11, 12]. Распространенность СГА как респираторного патогена, множество его серотипов, строго типоспецифическое формирование постинфекционного иммунитета и легкость передачи предопределяют тотальную распространенность СИ у детей, особенно в организованных коллективах. Стрептококки ответственны за развитие заболеваний, традиционно рассматриваемых как неинфекционные, к примеру таких, как острая ревматическая лихорадка и гломерулонефрит. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в странах мира ежегодно регистрируют более 100 млн случаев первичной СИ (группы А), а распространенность ревматических поражений сердца колеблется в широких пределах — от 1 до 22 случаев на 1000 детей. Эта тенденция наблюдается как в развивающихся, так и в развитых странах, в том числе и в США, где вспышки острой ревматической лихорадки отмечены в средних слоях населения и воинских коллективах. Примерно половина поражений сердца имеют постстрептококковое происхождение [4].

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что в течение нескольких следующих десятилетий человечество не сможет избавиться от СГА [5].

Целью исследования явилось обобщение данных литературы, касающихся клинических форм СИ и их патогенеза, роли СИ в формировании соматической патологии у детей.

СГА отличает многоликость (более 100 серотипов по М-белку), политропность к разным тканям организма. Так, острый гломерулонефрит развивается вследствие перенесенной СИ кожи или верхних дыхательных путей, вызванной в основном штаммами М серотипов 1, 2, 4, 12, 25, 42, 49, 56, 57, 60 и некоторых других М-типов СГА. У больных ревматической лихорадкой подтверждена связь отдельных серотипов СГА с эпидемиями заболевания и высокая частота наличия принадлежащих к М-серотипам мукоидных штаммов группы А-стрептококков (М3, М5, М18, М19, М24). «Ревматогенные» штаммы имеют плотную гиалуроновую капсулу и индуцируют типоспецифические антигены, а также обладают высокой контагиозностью.

© Прохоров Е.В., Челпан Л.Л., 2014

© «Актуальная инфектология», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

Важным признаком «ревматогенности» стрептококка является наличие очень больших молекул М-протеина на поверхности капсулы [1, 14].

Известны 9 суперантигенов СГА и еще 11 других факторов патогенности, которые во многом и определяют полиморфность и тяжесть клинических форм болезни. За последние годы открыты такие суперантигены, как экзотоксин F (митогенный фактор), стрептококковый суперантиген (SSA), эритрогенные токсины SpeX, SpeG, SpeH, SpeJ, SpeZ, Sme Z-2. Все они могут взаимодействовать с антигенами главного комплекса гистосовместимости II класса, экспрессированными на поверхности антигенпрезентирующих клеток, и варибельными участками Т-лимфоцитов, вызывая их пролиферацию и тем самым — мощный выброс цитокинов, особенно таких, как фактор некроза опухоли и интерферона- γ [13].

Клинические формы, наблюдаемые при заражении СГА, крайне разнообразны. Их можно разделить на первичные, вторичные и редко встречающиеся. К первичным формам отнесены стрептококковые поражения дыхательных путей и лор-органов (ангины, фарингиты, отиты, мастоидиты, шейные лимфадениты, пневмонии и др.), кожи (импетиго, эктима), скарлатина, рожа. В качестве характерных поражений для стрептококка описывают вульвиты-вагиниты у девочек препубертатного возраста и перианальные дерматиты и проктиты у детей обоих полов.

Среди вторичных форм СИ выделены заболевания аутоиммунной природы и те, при которых аутоиммунный механизм не установлен. К вторичным заболеваниям с аутоиммунным механизмом развития отнесены острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит, васкулиты и др. Появились сообщения о том, что стрептококки могут вызывать неврологические нарушения у детей (обсессивно-компульсивное расстройство и синдром Туретта) [21]. Развитие вторичных форм СИ с аутоиммунным механизмом происходит в случаях микст-инфицирования либо при частом реинфицировании новыми серотипами СГА, в условиях генотипически обусловленных особенностях реактивности детского организма.

Среди вторичных форм СИ без аутоиммунного компонента с доминирующим токсико-септическим механизмом рассматривают метатонзиллярный и перитонзиллярный абсцессы, менингит, бактериальный миокардит, септические осложнения. Штаммы микроба, выделяющие протеиназы, могут вызывать распространенные некротизирующие процессы в коже, подкожной клетчатке (целлюлиты), а также фасцииты и миозиты. К редким формам причисляют энтерит, очаговые поражения внутренних органов, синдром токсического шока, первичный перитонит. Синдром токсического шока наряду с некротизирующими поражениями кожи, сепсисом принято также называть инвазивными формами стрептококковой инфекции (ИСИ). Наибольшую угрозу для жизни пациента представляет шокоподобный токсический синдром [15]. Признаками последнего являются: диссеминирован-

ное внутрисосудистое свертывание крови, поражение почек, печени, респираторный дистресс-синдром взрослого типа, скарлатиноподобная сыпь, некротические изменения мягких тканей.

Заболеемость ИСИ связывают с формированием и циркуляцией высоковирулентных вариантов СГА, относимых в основном к серотипам М1 и М3 [12, 15]. Они характеризуются повышенным содержанием белка М, его выраженной способностью соединяться с иммуноглобулинами плазмы крови, значительной выработкой гиалуроновой кислоты, продукцией протеаз, т.е. свойствами, которые обеспечивают антифагоцитарные и инвазивные свойства микроорганизма [11, 16]. Высокая токсигенность этих клонов обусловлена изменениями нуклеотидного состава генов, детерминирующих токсигенную функцию стрептококка [9]. Селективные преимущества определенных аллелей этих генов обеспечивают высокую распространенность микроорганизмов, несущих соответствующие генетические детерминанты [12].

Патогенез при СИ представлен несколькими последовательными реакциями, в том числе системным воспалительным ответом. Воротами инфекции, как правило, является слизистая ротоглотки. Для размножения микроба необходимо, чтобы он прикрепился к эпителию и связался с его рецептором. Поэтому от состояния слизистых ротоглотки или кожи будет во многом зависеть чувствительность к возбудителю. Резистентность будет слабой при выраженной чувствительности рецепторов к микробу и при малом количестве в организме противострептококковых антител.

Размножение СГА в ротоглотке и его дальнейшее продвижение по лимфатическим образованиям происходит с участием макрофагальной системы. Макрофаги, выстилающие эндотелий сосудов и фиксированные в стенке кровеносных капилляров, выступают навстречу току крови, откуда они вылавливают патогенные микроорганизмы. Макрофагальные функции блокируются стрептококком, антителообразование еще не наступило, поэтому стрептококки на ранних этапах болезни беспрепятственно размножаются, выделяют и накапливают большое количество факторов агрессии. Последние, с одной стороны, обладают мощными антифагоцитарными свойствами (например, М-протеин), а с другой — способствуют повреждению тканей [1, 9, 10].

Фаза токсемии при СИ связана с поступлением в кровь разнообразных экзогенных и эндогенных пирогенов. В качестве экзогенных пирогенов выступают многие факторы агрессии возбудителя (пептидогликан, эритрогенный токсин). При попадании в организм стрептококка мобильные фагоциты быстро переходят из спокойного в возбужденное состояние и выделяют в кровь термостабильные (эндогенные) пирогены белковой природы. К этому процессу подключаются фибробласты, В-лимфоциты, натуральные киллеры и макрофаги, расположенные в селезенке, печени, легких и других тканях. В процессе воспаления образуются метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены) и провоспалительные цитокины. К

ним относят фактор некроза опухоли α , интерлейкины (ИЛ-1, -6, -8). Они индуцируют продукцию простагландинов группы E2. Последние раздражают центр терморегуляции, расположенный в гипоталамусе, что проявляется лихорадкой. При участии цитокинов в воспалительный процесс в ротоглотке вовлекаются новые клетки, которые, в свою очередь, высвобождают провоспалительные вещества, что способствует дальнейшему развитию воспаления [6, 8].

Экссудативно-деструктивное воспаление, которое характерно для стрептококковых инфекций, возникает в сосудистом русле и вокруг него. Чтобы возникла воспалительная реакция, необходима активация трех основных участников процесса — плазмы, нейтрофилов (т.к. именно они обуславливают формирование клеточной инфильтрации) и эндотелия. Ферменты агрессивного типа действия стрептококка активируют плазменные факторы — фактор XII, калликреин, продукты деградации фибрина, брадикинин, активатор плазминогена и др. Активируется система комплемента, в результате чего происходит повышение проницаемости сосудистой стенки, хемотаксис лейкоцитов, лизис клеточных мембран. Происходит изменение реактивности нейтрофилов — усиление миграции в сторону очага поражения, а также флогогенной функции, т.е. способности выделять медиаторы воспаления — активные формы кислорода (супероксид анион O_2^- , перекись водорода, гидроксильный радикал и др.), лейкотриены, простагландины, лизосомальные ферменты. Все эти медиаторы обладают значительным деструктивным потенциалом — повреждают эндотелий сосуда и выходят из него, мигрируя к очагу воспаления. Их образование биологически целесообразно, т.к. они вызывают гибель бактерий, обладая выраженным бактерицидным действием. Однако активные формы кислорода и другие медиаторы способны к повреждению не только микробных клеток. Все виды биологических молекул, из которых состоят и клетки макроорганизма, в том числе и сами фагоциты, подвергаются разрушительному действию медиаторов воспаления. В результате повреждаются клеточные мембраны, происходит нарушение капиллярного кровообращения. Адекватный фагоцитарный ответ характеризуется умеренным повышением функциональной активности нейтрофилов периферической крови и клинически проявляется умеренным воспалительным процессом в ротоглотке и регионарных лимфоузлах. Наличие некрозов, абсцессов, флегмон и других осложнений является свидетельством чрезмерной реактивности фагоцитов на фоне снижения антиоксидантной системы защиты [6, 16].

Аллергический компонент воспаления — еще одна особенность СИ. Аллергия может возникать с первых дней заболевания. Но наиболее выраженной она бывает на 2–3-й неделе болезни. Аллергия возникает в результате воздействия различных аллергенов — термостабильной фракции эритрогенного токсина, продуктов распада стрептококка и тканей организма. В ответ на действие аллергена в кровь из тучных клеток

поступает гистамин, а также другие биологически активные вещества, которые принимают участие в повышении проницаемости капилляров.

Клинические проявления СИ у человека зависят не только от вида возбудителя и локализации патологического процесса, но и от состояния инфицированного организма. Так, скарлатина возникает при инфицировании высокотоксигенным штаммом возбудителя лиц, не имеющих антитоксического иммунитета [13]. Одним из ключевых моментов развития аутоиммунных осложнений при СГА является выработка антител к перекрестно-реагирующим антигенам возбудителя, в частности к А-полисахариду клеточной стенки [6]. В последние годы получены данные о связи между группами крови системы АВО, HLA-антигенами, аллоантигенами В-лимфоцитов D 8/17 и ревматизмом, скарлатиной и ангиной [4].

За последние годы возросла заболеваемость ревматической лихорадкой и токсикоинфекциями (токсический тонзиллофарингит, скарлатина и синдром токсического шока) [3, 15]. Чрезвычайная значимость проблемы СИ обуславливает пристальное внимание к ней со стороны международных медицинских ассоциаций, многие из которых в последнее время опубликовали рекомендации по данной теме. Перспективными направлениями решения данной проблемы являются: совершенствование методов диагностики СИ, рациональная антибактериальная терапия инфекций, вызванных СГА, разработка вакцины, эффективной в отношении большинства видов СГА.

Список литературы

1. Анохин В.А. Стрептококковая инфекция у детей и подростков // *Практическая медицина*. — 2008. — № 7(31). — С. 8-14.
2. Белов А.Б. Стрептококкозы в организованных коллективах. Эпидемиология и профилактика // *Эпидемиол. вакцинопрофилактика*. — 2008. — № 3(40). — С. 25-31.
3. Белов Б.С. А-стрептококковая инфекция глотки в практике ревматолога и терапевта // *Русский медицинский журнал*. — 2013. — № 32. — С. 1617-1623.
4. Белов Б.С., Кузьмина Н.Н. Острая ревматическая лихорадка // *Научно-практическая ревматология*. — 2009. — № 2. Приложение. — С. 3-8.
5. Клейменов Д.А., Брико Н.И., Аксенова А.В. Стрептококковая (группы а) инфекция в Российской Федерации: характеристика эпидемиологических детерминант и оценка современных масштабов проблемы // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2011. — № 2. — С. 4-11.
6. Клейменов Д.А., Глушкова Е.В., Дмитриева Н.Ф., Ещина А.С., Тимофеев Ю.М., Аксенова А.В., Брико Н.И. Сравнительная характеристика гуморального иммунного ответа у больных ангиной и инфекциями мягких тканей стрептококковой (группы а) этиологии // *Медицинский альманах*. — 2012. — № 3. — С. 144-147.
7. Краснова Е.И., Кретьен С.О. Оптимизация терапии стрептококковой инфекции ротоглотки с применением бактериальных лизатов // *Детские инфекции*. — 2011. — Т. 10, № 1. — С. 52-56.

8. Краснова Е.И., Кретьен С.О. Стрептококковая инфекция у детей: современные подходы к противовоспалительной терапии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2010. — Т. 55, № 4. — С. 76-80.

9. Краснова Е.И., Кретьен С.О., Васюнин А.В. Острая стрептококковая инфекция ротоглотки в педиатрической практике — проблема и пути решения // *Лечащий врач*. — 2011. — № 8. — С. 68-74.

10. Мальцева Г.С. Стрептококковая инфекция при хроническом тонзиллите // *Consilium Medicum*. — 2009. — Т. 11, № 3. — С. 71-77.

11. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 463 с.

12. Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 540 с.

13. Ряпис Л.А., Брико Н.И., Ещина А.С. и др. Стрептококки: общая характеристика и методы лабораторной диагностики. — М., 2009. — С. 119-133.

14. Щербакова М.Ю., Белов Б.С. А-стрептококковый тонзиллит: современные аспекты // *Педиатрия*. — 2009. — Т. 88, № 5. — С. 127-135.

15. Gates R.L., Cocke W.M., Rushton T.C. Invasive streptococcal infection of periorbita and forehead // *Ann. Plast. Surg.* — 2001. — 47(5). — 565-567.

16. Gieseke K.E. Evaluating the American Academy Pediatrics diagnostic standard for *Streptococcus pyogenes* pharyngitis: Backup culture versus repeat rapid antigen testing // *Pediatrics*. — 2003. — 111. — 66-70.

17. Logan L.K., McAuley J.B., Shulman S.T. Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever // *Pediatrics*. — 2012. — Vol. 129(3). — P. 798-802.

18. Pastore S., De Cunto A., Benettoni A., Berton E., Taddio A., Lepore L. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography // *Rheumatology*. — 2011. — Vol. 50(2). — P. 396-400.

19. Regoli M., Chiappini E., Bonsignori F., Galli L., de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children // *Ital. J. Pediatr.* — 2011 Jan 31. — Vol. 37. — P. 10.

20. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G., Martin J.M., Van Beneden C. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 55(10). — P. 86-102.

21. Yaddanapudi K., Hornig M., Serge R. et al. Passive transfer of streptococcus-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection // *Mol. Psychiatry*. — 2010. — № 15. — P. 712-726.

Получено 16.03.14 ■

Проخورов Є.В., Челпан Л.Л.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

Prokhorov Ye.V., Chelpan L.L.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

СТРЕПТОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ: ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ, РОЛЬ У ФОРМУВАННІ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ДІТЕЙ

Резюме. Стрептококові інфекції є найбільш поширеними захворюваннями бактеріальної природи. Основне значення в патології людини мають стрептококи серологічної групи А. Розрізняють первинні, вторинні форми стрептококової інфекції й такі, що рідко зустрічаються. До первинних форм належать стрептококові ураження дихальних шляхів, скарлатина, бешиха. Серед вторинних форм виділяють захворювання автоімунної природи (гостра ревматична лихоманка, гломерулонефрит, васкуліти, неврологічні розлади та ін.). До вторинних форм захворювань без автоімунного компонента відносять перитонзиллярний абсцес, менінгіт, бактеріальний міокардит, септичні ускладнення. Рідкісні або інвазивні форми стрептококової інфекції — ентерит, вогнищеві ураження внутрішніх органів, синдром токсичного шоку, первинний перитоніт. Патогенез стрептококової інфекції представлений декількома послідовними реакціями, у тому числі системною запальною відповіддю. Перспективними напрямками щодо вирішення даної проблеми є: вдосконалення методів діагностики стрептококової інфекції, раціональна антибактеріальна терапія, розробка вакцини, ефективної відносно більшості видів стрептококів групи А.

Ключові слова: стрептокок, інфекція, діти, патогенез.

STREPTOCOCCAL INFECTION: ISSUES OF PATHOGENESIS, ROLE IN THE FORMATION OF SOMATIC PATHOLOGY IN CHILDREN

Summary. Streptococcal infections are the most common diseases of bacterial origin. Major importance in human pathology belongs to streptococci serogroup A. There are primary, secondary and rare forms of streptococcal infection. The primary forms include streptococcal lesions of airway, scarlet fever, erysipelas. Secondary forms are diseases of autoimmune nature (acute rheumatic fever, glomerulonephritis, vasculitis, neurological disorders, etc.). The secondary forms of the disease without autoimmune component include peritonsillar abscess, meningitis, bacterial myocarditis, septic complications. Rare or invasive forms of streptococcal infection — enteritis, focal lesions of the internal organs, toxic shock syndrome, primary peritonitis. Pathogenesis of streptococcal infection is represented by several consecutive reactions, including systemic inflammatory response. Promising directions on this issue are: improving the methods for streptococcal infection diagnosis, rational antibiotic therapy, the development of vaccines effective against most types of streptococcus group A.

Key words: streptococcus, infection, children, pathogenesis.