

Стрептококковая инфекция у детей: современные подходы к противовоспалительной терапии

Е.И. Краснова, С.О. Кретьен

Streptococcal infection in children: current approaches to anti-inflammatory therapy

E.I. Krasnova, S.O. Kretyen

Новосибирский государственный медицинский университет

Представлены результаты оценки клинической эффективности нурофена для детей в комплексной терапии острых стрептококковых инфекций (ангина, скарлатина). Обоснована целесообразность использования данного препарата не только как жаропонижающего, но и как противовоспалительного средства.

Ключевые слова: дети, стрептококковая инфекция, ангина, скарлатина, нурофен для детей.

The paper shows the results of evaluating the clinical efficacy of Nurofen in the complex therapy of acute streptococcal infections (quinsy, scarlet fever) in children. Evidence is provided that it is expedient to use this agent not only as an antipyretic, but also anti-inflammatory drug.

Key words: children, streptococcal infection, quinsy, scarlet fever, Nurofen for children.

Чрезвычайная распространенность стрептококка группы А как респираторного патогена, множество его серотипов, строго типоспецифическое формирование постинфекционного иммунитета и легкость передачи предопределяют тотальную распространенность стрептококковых инфекций у детей, особенно в организованных коллективах [1]. Существуют стандарты лечения скарлатины, а также ангины (последняя имеет стрептококковую природу в 70% случаев по данным инфекционного стационара Новосибирска) на основе использования этиотропных, патогенетических и симптоматических средств. Многочисленными исследованиями показано, что стрептококк группы А уже более 50 лет остается чувствительным к препаратам пенициллинового ряда вследствие того, что не выделяет пенициллиназу, как другие возбудители. Вместе с тем в случаях микстинфицирования пенициллины малоэффективны; при нерациональной терапии либо в случаях частого реинфицирования новыми серотипами стрептококка группы А при генотипически обусловленных особенностях реактивности детского организма (сенсibilизация с развитием иммунопатологических реакций) возможно развитие осложнений в виде ревматизма, гломерулонефрита и других иммуновоспалительных процессов.

Воротами инфекции, или «первым эшелонам иммунитета», по образному выражению замечательного патофизиолога Д.Н. Маянского [2], при стрептококкозах может быть слизистая ротоглотки (типичные ворота инфекции). Микроб не будет размножаться, пока не прикрепится к эпителию и не свяжется с его рецептором. Поэтому от состояния слизистых ротоглотки или кожи будет во многом зависеть резистентность к возбудителю. Эта резистентность будет слабой при выраженной чувствительности рецепторов к микробу и при малом количестве в организме противострептококковых антител.

Размножение стрептококка группы А в ротоглотке и его дальнейшее продвижение по лимфатическим образованиям происходит с участием «второго эшелона иммунитета». Он состоит из клеток, выстилающих эндотелий сосудов (ретикулоэндотелиальная система, по старой терминологии), и фиксированных в стенку кровеносных капилляров макрофагов, которые выступают навстречу току крови, откуда они вылавливают все лишнее, включая микробы. Однако макрофагальные функции на этом этапе нарушаются, блокируются стрептококком. Антител в организме еще нет, 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), с другой — способствуют повреждению тканей.

Фаза токсемии при стрептококкозах связана с поступлением в кровь разнообразных экзогенных и эндогенных пирогенов. В качестве экзогенных пирогенов

© Е.И. Краснова, С.О. Кретьен, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 4:76–80

Адрес для корреспонденции: Краснова Елена Игоревна — д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Кретьен Светлана Олеговна — асп. кафедры

630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52

выступают многие факторы агрессии возбудителя (пептидогликан, эритрогенный токсин). Однако механизм возникновения лихорадки и интоксикации связан не только с возбудителем. Лихорадка — это прежде всего иммунная реакция, обусловленная работой «третьего эшелона иммунитета». Его обеспечивают мобильные или блуждающие фагоциты (нейтрофилы и моноциты крови). Они активно передвигаются в поисках нарушителя гомеостаза по кровеносному руслу. 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 (TNF- α), интерлейкины (ИЛ)-1, -8 и -6. Они индуцируют продукцию простагландинов группы E_2 , последние раздражают центр терморегуляции, расположенный в гипоталамусе, в результате процессы теплопродукции начинают преобладать над процессами теплоотдачи.

Воспаление при стрептококкозах имеет разнообразные проявления. Возникает лихорадка. При участии цитокинов в воспалительный процесс в ротоглотке вовлекаются новые клетки, которые в свою очередь высвобождают провоспалительные вещества, что способствует дальнейшему развитию воспаления. При стрептококкозах (ангине, скарлатине, роже, стрептодермии и др.) при отсутствии лечения местный воспалительный процесс не имеет тенденции к самоограничению; он распространяется на близлежащие ткани: при стрептодермии и роже может захватывать несколько анатомических областей, например, стопу, голень, бедро; при ангинах — глотку с развитием фарингита, паратонзиллярную клетчатку с развитием паратонзиллярных абсцессов и т.д.

Действие самого стрептококка обуславливает формирование инфекционного (септического) компонента скарлатины. Это проявляется развитием воспалительно-некротического процесса в месте входных ворот и гнойными осложнениями. Проникая в регионарные лимфоузлы, стрептококки вызывают их пролиферацию, воспаление с выраженным отеком, некрозы, что клинически проявляется регионарным лимфаденитом. Может развиваться гнойный лимфаденит, аденофлегмона, гнойно-некротический отит, синусит, некротическое поражение хрящей гортани, септические метастазы в различные органы.

Симптомы септического порядка обнаруживаются обычно с 3—5-го дня болезни, нередко к моменту, когда проявления токсикоза уже начинают ослабевать. С новой силой они могут проявиться в поздней стадии болезни (после 2-й недели) в виде перечисленных гнойных осложнений и рецидивов ангины. Необходимо подчерк-

нуть, что бактериемия редко играет главенствующую роль, она обычно кратковременна. Поэтому скарлатина не считается генерализованной инфекцией. Для развития септического варианта необходимы особые причины, такие как ранний возраст (когда физиологические барьеры организма еще несовершенны), тяжелые сопутствующие заболевания сердца, сосудов. Токсинемия имеет более существенное значение в патогенезе, определяя появление основной клинической симптоматики.

В 2009 г. у ребенка 1 года 6 мес мы наблюдали случай злокачественного течения генерализованной инфекции в виде стрептококкового сепсиса с наличием двух гнойных очагов инфекции в миндалинах (острая лакунарная ангина) и левой почке (острый абсцесс 0,7—1 см, распространяющийся по корковому веществу), септицемии, осложненной полиорганной недостаточностью (острая почечная недостаточность, отек-набухание головного мозга, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания с множественными кровоизлияниями в глоточной и небных миндалинах, во внутренние органы, в том числе в надпочечники и головной мозг). Подобное течение стрептококковой инфекции называется инвазивным, в отличие от поверхностного, в виде повсеместно и часто встречающихся ангины, скарлатины и рожи. Оно регистрируется исключительно редко у лиц с дефектами иммунитета — при первичной или вторичной иммунной недостаточности с нарушением антистрептококковой защиты, отсутствием типоспецифических опсонизирующих антител к стрептококку группы А и нейтрализующих антител пиогенному экзотоксину.

Помимо особенностей макроорганизма, в столь манифестном развитии инфекции в настоящее время большая роль придается возбудителю. Стрептококк группы А секретирует экзотоксины, некоторые из них являются наиболее мощными, известными к настоящему времени суперантигенами, приводят к тканевой инвазии, цитокиновому «шторму» с развитием токсикоза и сепсиса. В таких случаях стрептококковый сепсис протекает в виде стрептококкцемии еще более бурно, чем менингококкцемия.

Таким образом, в настоящее время доказано, что в развитии любого воспаления принимает участие не только микроб или его токсины, но и эндогенная защитная система самого макроорганизма как защитная реакция. 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, ибо 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. Активизируется система комплемента, в результате чего происходят повышение прони-

цаемости сосудистой стенки, хемотаксис лейкоцитов, лизис клеточных мембран. Активация нейтрофилов (мобильных фагоцитов) — основных эффекторов воспаления — является «третьим эшелоним иммунитета». Происходит изменение их реактивности — усиление миграции в сторону очага поражения, а также флоггенной 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, так как они оказывают выраженное бактерицидное действие и вызывают гибель бактерий.

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 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.

Аллергический характер воспаления — еще одна особенность стрептококкозов. Аллергия может возникать с первых дней заболевания, но наиболее выраженной бывает на 2-й и 3-й неделе. Аллергия развивается 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, который принимает участие в повышении проницаемости капилляров, а также другие биологически активные вещества. Для скарлатины характерно развитие аллергических волн с немотивированным повышением температуры, системной полилимфаденопатией, появлением пятнисто-папулезной, уртикарной сыпи, эозинофилией, развитием инфекционно-аллергических осложнений — узловатой эритемы, миокардита, синовиита и др.

Фебрильная лихорадка является одним из ведущих проявлений болезни при острой стрептококковой инфекции (ангине, скарлатине, роже), поэтому часто возникает необходимость достижения жаропонижающего эффекта. Кроме того, имеются выраженные воспалительные проявления в зева: яркая гиперемия миндалин, дужек, язычка, задней стенки глотки; гипертрофия мин-

далин, связанная преимущественно с их инфильтрацией полинуклеарами и в меньшей степени с отеком; налеты на миндалинах в качестве экссудативного компонента местной воспалительной реакции; болевой синдром, связанный с развитием воспалительных проявлений в зеве. В случаях выраженных воспалительных изменений в ротоглотке и регионарных лимфатических узлах, а также при рецидивировании острого тонзиллита, вызванного β -гемолитическим стрептококком, патогенетически оправдано включение в комплекс средств терапии противовоспалительных средств. С этой целью в настоящее время в клинической практике широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты. Они обладают уникальным сочетанием противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего механизмов действия [3]. В основе терапевтического эффекта нестероидных противовоспалительных препаратов лежат механизмы угнетения синтеза простагландинов за счет снижения активности циклооксигеназы — фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины.

При острой стрептококковой инфекции 7–10-дневный курс антибактериальной терапии обеспечивает в большинстве случаев санацию организма от возбудителя, но провоспалительная активность эндогенной усилительной системы организма может способствовать значительному повреждению тканей в очаге воспаления и последующему длительному сохранению воспалительного процесса. Поэтому изучение противовоспалительного эффекта от использования нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексе средств терапии острой стрептококковой инфекции у детей представляет несомненный интерес.

Целью исследования явилось изучение противовоспалительного действия ибупрофена (Нурофен для детей) у детей, больных острой стрептококковой инфекцией (ангиной и скарлатиной), а также микстинфекцией (инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна—Барр, ангиной с выделением стрептококка группы А из зева).

Высокая безопасность нурофена для детей обусловлена коротким периодом полувыведения (1,8–2 ч). Ибупрофен быстро выводится из плазмы крови, его период полувыведения составляет около 2 ч. Экскреция метаболитов препарата с мочой завершается через 24 ч с момента приема последней дозы. Установлено, что при метаболизме ибупрофена в печени не образуются фармакологически активные вещества, поэтому нет прямого токсического действия на паренхиматозные органы (печень, почки и др.) [4]. Быстрый метаболизм и экскреция ибупрофена в некоторой степени объясняют относительно низкую его токсичность по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными средствами. Препарат имеет очень короткий период полувыведения, и, следовательно, его влияние на функцию почек маловероятно. Кроме того, показано, что

при длительном применении его накопления в организме не происходит.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В наблюдение включены 30 детей в возрасте от 3 до 12 лет со стрептококковой инфекцией (1-я группа), в том числе у 8 диагностирована реинфекция ОРЗ с синдромом стрептококкового тонзиллита, у 6 — скарлатина, у 16 — инфекционный мононуклеоз с наличием синдрома ангины и выделением стрептококка группы А при бактериологическом исследовании мазка из зева на микрофлору. Последнее проводилось всем детям либо амбулаторно (при начале терапии на дому), либо в стационаре при поступлении ребенка.

Контрольная группа (2-я) включала 26 детей, сопоставимых по возрасту: 8 — с реинфекцией стрептококкового тонзиллита, 8 — со скарлатиной и 10 — с инфекционным мононуклеозом и наличием стрептококковой ангины, не лечившихся нурофеном для детей. Частота рецидивирования тонзиллофарингита была от 1 до 3 раз, при этом из исследования исключались дети с хроническим тонзиллитом и ревматологическим анамнезом. Микрофлора из зева исследовалась полуколичественным методом, при этом у всех больных отмечен рост пиогенного стрептококка на кровяном агаре с характерным β -гемолизом. Средний возраст детей в обеих группах был примерно одинаковым — $5,7 \pm 2,8$ года.

Отягощенный преморбидный фон в виде аллергических заболеваний кожи отмечен у 3 больных 1-й группы и у 4 больных 2-й группы, рецидивирующий обструктивный бронхит — у 3 и 2 детей соответственно. Сопутствующие нарушения — признаки реактивного панкреатита (рецидивирующая рвота, повышение активности амилазы в крови, увеличение размеров поджелудочной железы по данным УЗИ, стеаторея в копрограмме), выявлены у 2 детей в каждой группе. Из антибактериальных препаратов по поводу ангины на $2,0 \pm 0,2$ сутки от начала заболевания 23 ребенка получали пенициллины, 16 — аминопенициллины (за исключением больных инфекционным мононуклеозом), 12 — цефалоспорины, 5 — макролиды. Курс составлял 7–10 дней.

Нурофен для детей назначали пациентам 1-й группы 3–4 раза в сутки в течение первых 5 дней терапии в стандартной разовой дозе 10 мг/кг, что чаще составляло от 2,5 до 10 мл суспензии на прием. В 1-й группе 8 детей с аллергическим анамнезом и проявлениями реактивного панкреатита получали нурофен для детей в свечах (60 мг в 1 свече) 3 раза в сутки. У детей с синдромом рвоты применение ибупрофена желательнее именно в ректальной форме, что исключает возможность передозировки. Отсутствие вкусовых добавок в свечах предупреждает развитие аллергических реакций у детей с неблагоприятным аллергоанамнезом. При наблюдении за пациентами оценивались жаропонижающий

и противовоспалительный эффекты нурофена, а также его безопасность.

Дети контрольной группы при появлении лихорадки выше $38,5^{\circ}\text{C}$ получали парацетамол в разовой дозе 10–15 мг/кг. Как известно, парацетамол не является нестероидным противовоспалительным препаратом, а относится к группе «простых анальгетиков», поскольку обладает жаропонижающим и обезболивающим свойствами, а противовоспалительная активность его незначительна. Он блокирует циклооксигеназу преимущественно в ЦНС, не оказывая периферического действия [2, 5, 6]. Парацетамол метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, поэтому при передозировке в случае упорной лихорадки или при длительном болевом синдроме может возникнуть токсическое повреждение печени.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Синдром ангины у всех больных сопровождался фебрильной лихорадкой. Ее длительность составила в среднем $4,3 \pm 0,5$ дня. Старшие дети предъявляли жалобы на боли в горле при глотании. Ангина у всех наблюдавшихся больных отмечена как лакунарная, она характеризовалась следующими признаками:

- яркой гиперемией небных миндалин, прилегающих участков мягкого неба и небных дужек с четким отграничением от неизменной слизистой оболочки твердого неба;
- увеличением миндалин за счет инфильтрации (при моноинфекции стрептококка группы А), отека и инфильтрации (при микстинфекции стрептококка группы А + вирус Эпштейна—Барр), наличием белых, бело-желтых или серых налетов вблизи устьев лакун;
- резкой болезненностью и увеличением в размерах регионарных лимфатических узлов, располагающихся позади угла нижней челюсти.

Продолжительность местных проявлений составила от 5 до 10 сут. У больных скарлатиной наряду с интоксикационным синдромом и проявлениями лакунарной ангины наблюдались и другие характерные признаки заболевания:

- бледный носогубный треугольник на фоне гиперемии щек и яркости губ;
- появление мелкоточечной сыпи на 1–2 сутки болезни;
- динамика изменения языка — «малиновый язык»;
- крупнопластинчатое шелушение кожи пальцев рук и ног, появляющееся после полного очищения языка от налета;
- повышение титров антистрептолизина О в крови.

При инфекционном мононуклеозе Эпштейна—Барр этиологии, кроме интоксикационного синдрома и ангины, наблюдались следующие проявления:

- генерализованная полилимфаденопатия с преимущественным поражением заднешейных лимфатических узлов;

- воспаление не только небных, но и глоточной миндалины (аденоидит);
- гепатоспленомегалия;
- наличие атипичных мононуклеаров в общем анализе крови;
- обнаружение ДНК вируса Эпштейна-Барр в крови и слюне методом полимеразной цепной реакции;
- определение антител класса иммуноглобулинов G к антигену VEA (very early activation) и антител класса иммуноглобулинов M к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр иммуноферментным анализом.

Оценка эффективности лечения в обеих группах проводилась на основании сравнительного анализа клинических симптомов ангины и определялась в соответствии с положительной динамикой по скорости исчезновения/уменьшения лихорадки, катаральных, экссудативных и инфильтративных явлений в ротоглотке, размеров регионарных лимфатических узлов, проводимой активности по лабораторным показателям периферической крови (см. рисунок). Через 5 дней от начала терапии стабильная нормализация температуры отмечалась у 85%* больных в 1-й группе и у 60% — во 2-й ($p<0,05$). Средняя длительность лихорадки и интоксикации составила $3,7\pm0,2$ и $4,5\pm0,2$ дня соответственно ($p<0,05$).

Очищение небных миндалин от налетов через 5 дней терапии в стационаре произошло почти у всех (92%)

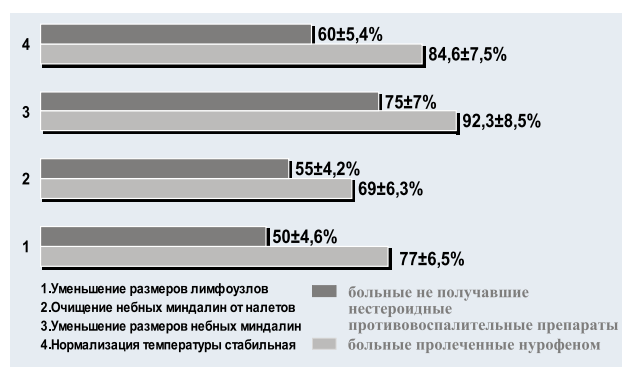


Рис. Результаты лечения острого стрептококкового тонзиллита через 5 дней от начала болезни в исследуемой группе и группе контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы. М.: Гэотар-Медиа, 2008. 540 с.
2. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии. М.: Гэотар-Медиа, 2008. 463.
3. Генне Н.А., Зайцева О.В. Представление о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11, № 1. С. 31—37.

больных в 1-й группе и у 75% — во 2-й. Уменьшение степени гипертрофии миндалин — у 70 и 55% детей соответственно ($p<0,05$). Регионарный лимфаденит подвергался значительному регрессу у 85% пациентов, получавших нурофен для детей на фоне антибиотикотерапии, и только у 60% больных контрольной группы.

В динамике заболевания на фоне терапии нурофеном для детей и у больных группы контроля мы не выявили достоверных различий в показателях периферической крови и общего анализа мочи. Осложнения в виде паратонзиллярного абсцесса у 1 ребенка 8 лет со стрептококковой ангиной и острого гайморита у 1 ребенка 6 лет с микстинфекцией отмечены во 2-й группе, в то время как в 1-й осложнений не наблюдалось.

На фоне приема препарата не выявлено никаких побочных реакций. Родители отмечали, что детям нравится вкус сиропа, и они с удовольствием его принимают.

Таким образом, клинические наблюдения подтвердили эффективность и хорошую переносимость препарата нурофен для детей, который может быть рекомендован как противовоспалительное средство в терапии стрептококковых инфекций.

ВЫВОДЫ

1. Включение нурофена для детей в комплексную терапию острой стрептококковой инфекции с 1-го по 5-й день заболевания существенно повышает эффективность базисной терапии и наряду с жаропонижающим оказывает противовоспалительное действие.
2. Нурофен для детей ускоряет процесс выздоровления при стрептококковой ангине и обеспечивает более гладкое течение заболевания.
3. Нурофен для детей может быть рекомендован для внедрения в клиническую практику лечения острых тонзиллофарингитов не только с целью купирования лихорадки, но и как средство патогенетической терапии.
4. Применение препарата у наблюдавшихся больных безопасно.
5. При наличии аллергических заболеваний в анамнезе и сопутствующей патологии органов пищеварения рационально использование нурофена для детей в свечах.

Поступила 17.05.10

* Здесь и далее % вычислен условно, так как количество больных <100.