

В. О. Малиновський

кандидат біологічних наук,
доцент кафедри загальної та клінічної фармакології
факультету стоматології та фармації
Міжнародний гуманітарний університет
м. Одеса, Україна

В. М. Бутченко

студентка другого курсу
факультету медицини та громадського здоров'я
Міжнародний гуманітарний університет
м. Одеса, Україна

ОСОБЛИВОСТІ ТЕЧІЇ СКАРЛАТИНИ У ДІТЕЙ

Анотація. Розглянуто етіологію, патогенез, клінічну картину, лікування та профілактику скарлатини у дітей, спричинену лізогенними штамами *Streptococcus pyogenes*. Особливу увагу приділено розгляду механізму дії суперантигенів та екзотоксинів, імунної відповіді та клінічного перебігу захворювання скарлатини у дітей.

Ключові слова: скарлатина, патогенез, діти, суперантигени, токсини, висипи, бактерії, імуноглобуліни, інтоксикація, гіперемія, антибіотики.

Скарлатина (ШИФР МКХ-10 – А-38) – гостре інфекційне захворювання, що викликається β -гемолітичним стрептококом групи А (*Streptococcus pyogenes*) і характеризується симптомами загальної інтоксикації, ангіною та висипаннями на шкірі [1].

Захворювання скарлатина відоме з давніх часів. Ще Гіппократ у 400 році до н. е. описав стан людини з почервонілою шкірою та лихоманкою. Перший однозначний опис хвороби в медичній літературі з'явився в книзі *De Tumoribus praeter Naturam* 1553 сицилійського анатома і лікаря Джованні Філіппо Інграсія, де він назвав її "rossalia" [2]. Проте лише 1902 р. російським вченим Г.Н. Габричним вперше було висловлено припущення про стрептококову етіологію скарлатини [3].

S. pyogenes – каталазонегативний аеробний грампозитивний кокк, окремі клітини якого поділяються в одній площині виявляються пов'язаними один з одним і утворюють короткі ланцюжки. Хоча рід *Streptococcus* містить 74 різноманітних стрептококів, але лише окремі лізогенні штами *Streptococcus pyogenes* здатні викликати хворобу скарлатину.

Резервуаром *Streptococcus pyogenes* є хворі люди, а також безсимптомні носії стрептококової інфекції. Шлях передачі інфекції повітряно-краплинний, контактнo-побутовий (через предмети побуту, іграшки та інше) та продукти інфікованої молочної кухні. Вхідними воротами інфекції є слизові оболонки верхніх дихальних шляхів, пошкоджена шкіра або слизова оболонка статевих органів, що може відбуватися в пологовому акті. У місці адгезії бактерій формується запально-некротичне вогнище. Захворювання характеризується сезонністю, характерні спалахи в осінньо-зимовий період.

Безсимптомне фарингеальне носійство *S. pyogenes* зустрічається у 3–17 % дітей віком до 5 років. Серед дітей з ангіною *S. pyogenes* виявляється у 23–58 % випадків, проте знову ж таки ідентифікація не обов'язково може бути асоційована зі скарлатиною. Ризик захворіти на скарлатину пов'язаний лише з певними лізогенними штамами *S. pyogenes*, які мають у своєму геномі певні гени фагової природи.

Так повногеномний аналіз штаму НКУ16, виділеного з тіла померлого пацієнта, виявив кільцевий нуклеоїд цієї бактерії розміром 1908100 п.н. із вмістом G+C нуклеотидів 38,5 % та ряд генів профагів, таких як ФНКУ.vir та Ф9429.1, інтегрованих у хромосомну ДНК, які кодують екзотоксини та відповідальні за патогенез та клініку скарлатини. Ці гени експресують після активації стрептококові суперантигени (SSA), стрептококовий пірогенний екзотоксин С (SpeC), ДНКазу Spd1, а також інтегративні та кон'югативні елементи (ICE), що кодують множинну лікарську стійкість до тетрацикліну та макролідів,

у тому числі ICE-*emm12*. Вставка розміром 64,9 кб містить транспозон типу Tn916, вбудований в інший передбачуваний кон'югативний транспозон. Цей інтегративний та сполучений елемент, ICE-*emm12* несе ген стійкості *ermB* до макролід-лінкоміцин-стрептограміну та ген *tetM*, що забезпечує резистентність до тетрацикліну, а також МАТЕ-тип ефлюксийний насос і транспортер АВС-типу для декількох ліків.

Було досліджено наявність цих унікальних генетичних маркерних профагів НКУ16 та інших сучасних та історичних штамів *S. pyogenes*. Серед 36 штамів скарлатини *emm12*, що викликали епідемію скарлатини в 2011 році в Азії, профаг ICE-*emm12* був присутній у 86,4 % з них, а профаг ФНКУ.vir. – у 81,8 % випадків. У штамів *emm12*, виділених з 2005 по 2010 роки (n518), 66,7 % та 72,2 % з них були позитивними на ICE-*emm12* та ФНКУ.vir відповідно [4].

Встановлений механізм дії суперантигенів SSA полягає в їх здатності утворювати перехресні зв'язки з одного боку з молекулами головного комплексу гістосумісності II (МНС II) антиген-презентуючих клітин (АПК), а з іншого – з варіабельними областями β-ланцюгів рецепторів TCR Vβ Т-лімфоцитів. Це призводить до біологічного «короткого замикання» МНС II та TCR без попереднього процесингу антигенів всередині АПК та в обхід класичного шляху активації Т-лімфоцитів специфічно відселектованими АП-клітинами антигенами. Результатом є вибухова активація великих популяцій Т-клітин людини суперантигенами, що робить їх найбільш потужними Т-клітинними мітогенами, відомими на сьогоднішній день. При цьому спостерігається масивний викид цитокінів ІЛ-1 альфа, ІЛ-1 бета, ІЛ-6 та ФНП-альфа з подальшим запаленням, посиленою колонізацією піогенними стрептококами вогнищ інфекції, збільшеною продукцією антитіл, індукованим апоптозом та іншими характерними проявами скарлатини [5].

У послідовному плані патогенетичний процес представляється в такий спосіб. Під час початкової бактеріальної колонізації вірулентний штам *S. pyogenes* секретує ДНКазу Spd1, щоб уникнути його кліренсу нейтрофілами. Як тільки інфекція починає прогресувати, секретований патогенним мікроорганізмом стрептолізин О (SLO) зв'язується з мембранами клітин-господарів і олігомеризується з утворенням великих пір, що викликає вивільнення лактатдегідрогенази (LDH) і глутатіону (GSH) з перфорованих клітин-хазяїна, а також посилює приплив катіонів. Глутатіон присутній у набагато більш високій концентрації внутрі клітин в порівнянні з позаклітинним простором (~ 1000 разів), викликаючи значну різницю в трансмембранному окисно-відновному потенціалі клітин інфекційної людини. Закінчення GSH з перфорованих клітин є стимулом для вивільнення SSA. Активовані тіолами SSA у поєднанні з іншими суперантигенами, такими як SpeC, потім утворює перехресні зв'язки між МНС II на антиген презентуючих клітинах (APC) і варіабельної області Vβ-ланцюга Т-клітинного рецептора (TCR), індукуючи непереборну Т-клітинну відповідь з неконтрольованим вивільненням цитокінів і, як наслідок, клінічних проявів, обумовлених всією сукупністю патогенних факторів [6].

Серед найважливіших факторів вірулентності *S. pyogenes* особлива роль належить стрептококовому пірогенному екзотоксину А (SpeA), відомому як еритрогенний токсин, який бере участь у патогенезі скарлатини та стрептококового токсичного шок синдрому (STSS). SpeA екзотоксин, кодується геном профагу T12 в геномі лізогенних штамів *S. pyogenes* і є найважливішим фактором у розвитку висипу, петехій та плям на шкірі людини через активацію продукції в основному цитокіну ІЛ-8 та сполучених механізмів [7; 8].

Клінічно виділяють три форми перебігу скарлатини: легку, середньо важку та важку [9; 1].

Легка форма, що переважає нині, характеризується слабовираженими симптомами інтоксикації та появою катаральної ангіни. Температура залишається лише на рівні 37,5–38,5 °С. Хворий скаржить на головний біль, біль у горлі при ковтанні, можливе одноразове блювання. Висип незначний і проходить через 3-5 днів від його появи. Стан дитини при цьому не вимагає госпіталізації, проте необхідна ізоляція, оскільки хворим належить провідна роль поширенні інфекції. У деяких випадках все ж таки госпіталізують хворих легкою формою скарлатини, наприклад, якщо неможливо забезпечити ізоляцію вдома та організувати відповідний режим [10].

Середньоважка форма захворювання в більшості випадків потребує госпіталізації. Спостерігаються симптоми інтоксикації з видимими змінами на місці вхідних воріт інфекції. У дітей спостерігається тонзиліт із гнійними вогнищами, підвищення температури до 39,5 °С. Слабкість, втрата апетиту, неодноразове блювання, головний біль також є симптомами інтоксикації та показниками середньоважкої форми скарлатини. При огляді ротоглотки спостерігається «палаючий зів». Гіперемія суворо обмежена місці переходу слизової оболонки в тверде піднебіння, що є відмітним ознакою для скарлатини, і в такий спосіб її можна диференціювати від різного виду ангіни [11]. Зазвичай спостерігається яскрава гіперемована

висипка, яка проходить протягом 5–7 днів. Також мають місце зміни серцево-судинної системи: тахікардія, підвищення артеріального тиску, негативний симптом Ашнера.

Тяжка форма скарлатини може протікати у дітей з різко вираженими симптомами інтоксикації (токсична форма) або септичними ураженнями (септична форма). Відзначається головний біль, збудження, багаторазове блювання, марення, втрата свідомості, судоми. Температура тіла підвищується до 39-40 °С і триває кілька днів. Характерний вид обличчя хворого: яскравий рум'янець щік із різко вираженим блідим носогубним трикутником, яскраві сухі губи, ін'єкція судин склер. Піднебінні мигдалики стають червоними, опухлими та болючими, а на їх поверхні можуть утворюватися білі плями. У деяких дітей може спостерігатися набряк мигдалин та піднебінних дужок, що може призводити до утруднення дихання та втрати голосу. Один з характерних симптомів важкої форми скарлатини у дітей – це шкірний висип пурпурно-червоного або фіолетово-червоного кольору, що поширюється тулубом зверху вниз. Шкірні висипання можуть бути настільки інтенсивними, що призводить до утворення рубців та депігментації шкіри. Септична форма скарлатини супроводжується розвитком важких запальних гнійних та гнійно-некротичних процесів, що впливають із первинного вогнища запалення [9].

Загалом скарлатина має багатогранну клінічну картину, типовими її проявами є: 1) симптоми інтоксикації (головний біль, підвищення температури тіла, нудота або блювання та інші); 2) біль у горлі з вираженою гіперемією слизових оболонок; 3) дрібнокапельний висип, що нагадує на дотик наждачний папір, зі згущенням у природних складках і на згинальних поверхнях; 4) точкові крововиливи (петехії) у місцях природних складок – симптом Пастія; 5) гіперемовані щоки з відсутністю висипів у носогубному трикутнику – верхній трикутник Філатова; 6) згущення висипань у пахвинній ділянці – нижній трикутник Філатова; 7) перші дні захворювання язик обкладений щільним нальотом, на 3–5 день він очищається і стає яскраво червоним, так званий «малиновий язик» з чіткими гіпертрофованими сосочками; 8) також класичним симптомом є дія симпатичної іннервації на серцево-судинну систему, яка змінюється вагус-фазою «вегетативної бурі».

Найчастіше скарлатина проходить без серйозних ускладнень, проте при неправильному лікуванні, неправильно підбраному антибіотику, неповноцінному виконанні рекомендацій, пізньому зверненню до лікарні, а також важких формах захворювання можна зустріти різного ступеня тяжкості ураження тих чи інших систем органів. Ускладнення включають різні клінічні симптоми. Найбільш поширеним ускладненням є гнійні та некротичні лімфаденіти, отити, інфекційно-алергічні реакції та сепсис. Також зустрічаються такі ускладнення, як пневмонія [12], піодермія, ектіма, стрептококовий фарингіт, гостра ревматична лихоманка [4], яка може завдати шкоди серцю, шкірі та нервовій системі, токсичний шок [13], гломерулонефрит, абсцеси та летальний кінець [9].

Скарлатина розвивається у людей, у яких ще немає антитоксичного імунітету, коли вони заражаються токсинопродукуючими штамми бактерій, які виробляють еритрогеніни (А, В, С та ін.), лейкоцидини, ферменти агресії (гіалуронідаза, стрептокіназа, прозапа, та поширення мікробів у тканинах. З цим якраз і пов'язано те, що на скарлатину переважно хворіють діти. Після захворювання організм залишає за собою сильний антитоксичний та антимікробний імунітет. Однак постінфекційний імунітет є типоспецифічним і при зараженні іншим серотипом піогенних стрептококів А можливе повторне захворювання на скарлатину [14].

Лікування скарлатини ґрунтується на застосуванні антибактеріальних, симптоматичних та патогенетичних засобів. Як антибактеріальні препарати частіше застосовують пеніциліни, які за багатьма даними, вважаються найбільш ефективним. Також застосовують ампіцилін, сумамед, амоксицилін, левомецитин та інші, проте найбільший терапевтичний ефект спостерігається при застосуванні антибіотиків пеніцилінового ряду [15]. При вираженій інтоксикації прийнято вводити дезінтоксикаційні засоби – інфузії глюкозо-сольових розчинів. Застосовують антигістамінні препарати, препарати, що зміцнюють стінки судин (аскорутин, галаскорбін), жарознижувальні (парацетомол, ібупрофен), засоби для полоскання горла [16; 1]. До відкриття пеніциліну скарлатина частіше призводила до важких ускладнень та летального результату. Однак, в умовах антибіотикової та постантибіотикової ери, скарлатина у дітей протікає у вигляді легкої або середньоважкої форми.

Специфічна профілактика знаходиться на етапі розробки, оскільки *S. pyogenes* має високу антигенну мінливість та велику генетичну різноманітність штамів [5].

Рання діагностика скарлатини є запорукою повноцінного лікування, запобігання ускладненням та передачі інфекції іншим людям.

ЛІТЕРАТУРА

1. Протокол № 18 діагностики та лікування скарлатини у дітей.. *Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей*. Наказ МОЗ України від 09.07.2004 № 354. Редакція від 16.07.2014, підстава – v0499282-14. С. 25–26. Постійна адреса: URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0354282-04#Text> (дата звернення: 11.04.2023).
2. Ferretti J.J., Stevens D.L., Fischetti V.A. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma City (OK) : University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. 822 p.
3. Воробьев А.В., Быков А.С., Пашков Е.П. и др. *Микробиология* : учебник, 2- е изд. М. : Медицина, 2003. 336 с.
4. Wong S.S., Yuen K.Y. Streptococcus pyogenes and re-emergence of scarlet fever as a public health problem. *Emerging Microbes and Infections*. 2012. V. 1. № 7. e2. P. 1–10.
5. Hurst J.R., Brouwer S., Walker M.J. Streptococcal superantigens and the return of scarlet fever. *PLOS Pathogens*. 2021. V. 17. № 12. e1010097. P. 1–6.
6. Brouwer S., Barnett T.C., Ly D. et al. Prophage exotoxins enhance colonization fitness in epidemic scarlet fever-causing *Streptococcus pyogenes*. *Nature communications*. 2020. V. 11. № 5018. P. 1–11.
7. Fagin U., Hahn U., Grötzinger J. et al. Exclusion of Bioactive Contaminations in *Streptococcus pyogenes* Erythrogenic Toxin A Preparations by Recombinant Expression in *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*. 1997. V. 65. № 11. P. 4725–4733.
8. Müller-Alouf H., Alouf J.E., Gerlach D. et al. Comparative study of cytokine release by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with *Streptococcus pyogenes* superantigenic erythrogenic toxins, heat-killed streptococci, and lipopolysaccharide. *Infection and Immunity*. 1994. V. 62. № 11. P. 4915–4921.
9. Пікуль К.В. Стрептококова інфекція у дітей на сучасному етапі. *Світ медицини та біології*. 2014. № 3(45). С. 175–181.
10. Брико Н.И. Скарлатина. *Медицинская сестра*. 2012. № 7. С. 38.
11. Чукаева И.И., Головки М.Г., Порядина Г.И. и др. Скарлатина у взрослых в практике терапевта поликлиники. *Лечебное дело*. 2017. № 2. С. 27–33.
12. Батаев С.М., Игнатъев Р.О., Зурбаев Н.Т. и др. Применение гидрохирургической технологии в лечении ребенка с осложненной пневмонией на фоне скарлатины. *Педиатрия*. 2018. Том 97. № 2. С. 113–117.
13. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Абильмагжанова Л.М. и др. Случай синдрома токсического шока у больного скарлатиной. *Вестник современной клинической медицины*. 2013. Т. 6. № 3. С. 32–35.
14. Ходжаева Н.М., Бобоева З.Р. Особенности иммунного статуса при скарлатине у детей дошкольного возраста. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2019. Т. IX. № 1. С. 77–82.
15. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Павлова Н.В. Оптимизация противоэпидемических и лечебно-профилактических мероприятий в очагах скарлатины. *Детские инфекции*. 2005. № 4. С. 72–75
16. Трунова Н.Ж., Комарова Л.Т., Парканова И.Н. и др. Диагностика и лечение скарлатины у детей в современных условиях. *Наука и техника Казахстана*. 2007. № 4. С. 62–66.

V. Malinovskii, V. Butchenko. Peculiarities of the course of scarlet fever in children. – Article.

Summary. *The etiology, pathogenesis, clinical picture, treatment and prevention of scarlet fever in children caused by lysogenic strains of Streptococcus pyogenes are considered. Particular attention is paid to the mechanism of action of superantigens and exotoxins, the immune response and the clinical course of scarlet fever in children.*

Key words: *scarlet fever, pathogenesis, children, superantigen, toxins, rash, bacteria, immunoglobulins, intoxication, hyperemia, antibiotics.*