

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЮРІЯ ФЕДЬКОВИЧА**

**БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ В ДІТЕЙ ЗА УМОВ ПЕРЕБІГУ
СТРЕПТОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ**

Кваліфікаційна робота

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Виконала: студентка VI курсу, групи 611-М
спеціальності 091 біологія
(освітня програма «біохімія та
лабораторна діагностика»)

Яна ШТЕФЛЮК

Керівник: д.б.н., професор Галина КОПИЛЬЧУК

Чернівці – 2023

Анотація

Магістерська робота присвячена аналізу клініко-лабораторних та біохімічних показників розвитку гострого гломерулонефриту в дітей на тлі перебігу стрептококової інфекції.

У роботі проаналізовано кількість лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів у крові; наявність еритроцитів та білка в сечі; концентрацію креатиніну в сироватці крові та його екскрецію із сечею, а також швидкість клубочкової фільтрації нирок на основі проби Реберга-Тарєєва.

Показано, що перебіг стрептококової інфекції у дітей з наявною скарлатиною супроводжується вираженим лейкоцитозом за рахунок зростання кількості паличкоядерних нейтрофілів у крові. Інфікування дітей токсигенним штамом β -гемолітичного стрептококу з розгортанням клінічної картини скарлатини на 10-ту добу захворювання призводить до обтяження патологічного стану внаслідок виникнення гематурії та протеїнурії, що можна розглядати як діагностичні симптоми гострого постстрептокового гломерулонефриту.

Зниження виведення креатиніну з сечею та одночасне підвищення його концентрації в сироватці крові за умов перебігу стрептококової інфекції у дітей з одночасним зменшенням швидкості клубочкової фільтрації засвідчує зниження фільтраційної здатності нирок з характерними ознаками нефротичного синдрому як наслідок розвитку постінфекційного гломеруломефриту

Ключові слова: лейкоцитоз, гематурія, протеїнурія, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації, стрептококова інфекція, скарлатина, постстрептококовий гломерулонефрит.

Annotation

The master's thesis is devoted to the analysis of clinical, laboratory and biochemical indicators of the development of acute glomerulonephritis in children against the background of the course of streptococcal infection.

The work analyzed the number of leukocytes, rod-shaped neutrophils in the blood; the presence of erythrocytes and protein in the urine; the concentration of creatinine in blood serum and its excretion with urine, as well as the glomerular filtration rate of the kidneys based on the Reberg-Tareev test.

It is shown that the course of streptococcal infection in children with existing scarlet fever is accompanied by pronounced leukocytosis due to an increase in the number of rod-shaped neutrophils in the blood. Infection of children with a toxigenic strain of β -hemolytic streptococcus with the development of a clinical picture of scarlet fever on the 10th day of the disease leads to an aggravation of the pathological condition due to the occurrence of hematuria and proteinuria, which can be considered as diagnostic symptoms of acute poststreptococcal glomerulonephritis.

A decrease in creatinine excretion in the urine and a simultaneous increase in its concentration in the blood serum under the conditions of the course of streptococcal infection in children with a simultaneous decrease in the rate of glomerular filtration testifies to a decrease in the filtration capacity of the kidneys with characteristic signs of nephrotic syndrome as a result of the development of post-infectious glomerulonephritis

Key words: leukocytosis, hematuria, proteinuria, creatinine, glomerular filtration rate, streptococcal infection, scarlet fever, poststreptococcal glomerulonephritis.

Кваліфікаційна робота містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів наукових досліджень інших авторів мають посилання на відповідне джерело. _____ **Я.Г. Штефлюк**

(підпис)

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Патогенез та епідеміологія стрептококової інфекції групи А.....	7
1.2. Основні фактори стрептококової інфекції.....	10
1.3. Клінічні захворювання, спричинені стрептококовою інфекцією.....	13
1.4. Характеристика та особливості перебігу скарлатини.....	14
1.4.1. Біохімічні особливості токсинів скарлатини.....	14
1.4.2. Клінічні ознаки та симптоми.....	15
1.5. Особливості розвитку постстрептококового гломерулонефриту.....	18
РОЗДІЛ ІІ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	25
2.1. Об'єкти та методи досліджень.....	25
2.2. Загальний аналіз крові.....	26
2.3. Загальний аналіз сечі.....	26
2.4. Визначення концентрації креатиніну в сироватці крові та сечі.....	26
2.5. Проба Реберга-Тарєєва.....	28
2.6. Статистичні методи аналізу.....	29
РОЗДІЛ ІІІ. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	30
ВИСНОВКИ.....	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	44
ДОДАТКИ.....	50

ВСТУП

У постпандемічний період COVID-19 у світі відмічено значне зростання спалахів стрептококової інфекції групи А, викликаной стрептококами різних серологічних груп, які відрізняються за своїми патогенетичними, імунологічними та морфологічними властивостями [1].

Streptococcus pyogenes (Group A Streptococcus; GAS) відмінно адаптується до людини-господаря, що призводить до безсимптомної інфекції, фарингіту, піодермії, скарлатини або інвазивних захворювань з потенційною можливістю викликати постінфекційні імунні наслідки. GAS використовує низку детермінант вірулентності, щоб забезпечити колонізацію, поширення в організмі господаря та передачу, порушуючи як вроджену, так і адаптовану імунну відповідь на інфекцію [2].

Коливання глобальної епідеміології GAS характеризується появою нових клонів GAS, часто пов'язаних із надбанням нової вірулентності або антимікробних детермінант, які краще адаптовані до ніші інфекції чи запобігання імунітету хазяїна. Нещодавня ідентифікація клінічних ізолятів GAS зі зниженою чутливістю до пеніциліну та підвищенням резистентності до макролідів загрожує як першому, так і додатковому лікуванню антибіотиками [3].

Streptococcus pyogenes (Streptococcus групи А) є глобально поширеним і адаптованим до людини бактеріальним збудником, що викликає широкий спектр інфекцій, включаючи скарлатину. Скарлатина – це захворювання, опосередковане пірогенними екзотоксинами та є причиною понад 500 000 смертей у всьому світі [4].

Суперантигени (SAgs), що виділяються цим стрептококом групи А (GAS), зазвичай надмірно стимулюють імунну систему людини, викликаючи посилену реакцію гіперчутливості, що призводить до початкових симптомів, таких як біль у горлі, висока температура та висип на шкірі, схожий на наждачний папір. Можуть бути одночасні прояви в ротовій порожнині, відомі як

«полуничний язик» або «малиновий язик». Цим інфекційним захворюванням страждають переважно діти віком від 5 до 15 років [5].

Рання діагностика та лікування даного захворювання мають вирішальне значення для запобігання розвитку місцевих і системних наслідків, таких як гостра ревматична лихоманка, ендокардит і гломерулонефрит.

Гострий гломерулонефрит, який є наслідком стрептококової інфекції, залишається на рівні не менше 9 випадків на 100 000 жителів. Дві антигенні фракції стрептококів (стрептококовий GAPDH/асоційований з нефритом рецептор плазміну та стрептококовий пірогенний екзотоксин В і його попередник зимогену) наразі знаходяться під уважним дослідженням як передбачувані нефритогени. Гломерулонефрит є результатом відкладення в клубочках циркулюючих імунних комплексів і утворення імунних комплексів *in situ*. Формування імунних комплексів *in situ* є характеристикою, пов'язаною з катіонними антигенами, які сприяють проникненню заряду через поліаніонну клубочкову базальну мембрану. Здатність стрептококових антигенів до зв'язування плазміну сприяє відкладенню імунних комплексів і запаленню. Альтернативний шлях комплементу активується тимчасовими аутоантитілами проти фактора В, які стабілізують С3-конвертазу [6].

Типовими патологічними змінами є ендокапілярна гіперклітинність з різним ступенем лейкоцитарної інфільтрації та імунні відкладення С3, IgG та IgM. Електронна мікроскопія показує характерне ураження субепітеліальних електронощільних відкладень («горбів»). Якщо в дітей негайна терапія дає свої результати, то в дорослих спостерігається значна смертність, яка частково є наслідком серцево-судинних захворювань [7]. Тривалий розвиток термінальної ниркової недостатності є винятком у дітей. Однак дослідження засвідчують, що пацієнти з гострим постстрептококовим гломерулонефритом в анамнезі мають вищу частоту альбумінурії, що розглядають як фактор ризику подальшого розвитку хронічної ниркової недостатності [8].

Мета роботи – проаналізувати клініко-лабораторні та біохімічні показники розвитку гострого гломерулонефриту в дітей на тлі перебігу стрептокової інфекції.

РОЗДІЛ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Патогенез та епідеміологія стрептококової інфекції групи А

Вибухові спалахи інфекційних захворювань іноді відбуваються без очевидних епідеміологічних або мікробіологічних пояснень. Чума, холера та *Streptococcus pyogenes* є одними з епідемічних бактеріальних інфекцій. Горизонтальний перенос генів через мобільні генетичні елементи, що несуть фактори вірулентності та протимікробну резистентність, або мутації, пов'язані з двокомпонентним опероном CovRS, є важливими бактеріальними факторами, що надають перевагу виживанню або інвазивності. Висока захворюваність на скарлатину у дітей до 10 років свідчить про те, що відсутність захисного імунітету є важливим фактором господаря. Висока щільність населення, перенаселене середовище проживання та низька річна кількість опадів вважаються екологічними факторами, що сприяють розвитку спалаху. Невідповідне використання антибіотиків не тільки неефективне для лікування, але може фактично спровокувати епідемію, спричинену стійкими до ліків штамми, і погіршити результати пацієнтів через збільшення щільності бактерій у місці інфікування та індукцію вироблення токсинів. Спостереження за тяжкою інфекцією *S. pyogenes* є важливим, оскільки вона може ускладнити вітряну віспу та грип. Супутні спалахи цих двох останніх інфекцій із високовірулентним і стійким до ліків штамом *S. pyogenes* можуть бути катастрофічними [9].

В даний час існує 74 види до роду *Streptococcus*. Типовий вид роду *Streptococcus pyogenes* є одним із найнебезпечніших видів, що викликають інфекції людини. *S. pyogenes* – прототип бактерії, яка викликає екзотоксинопосередковані інфекції. Він виробляє безліч екзотоксинів, суперантигенів і білків, асоційованих із клітинною стінкою, що призводить до різноманітних клінічних проявів, починаючи від класичних гнійних інфекцій до синдрому токсичного шоку та постінфекційних імуноопосередкованих ускладнень. Незважаючи на те, що системні інфекції, такі як менінгіт та ендокардит, сьогодні-

ні зустрічаються рідко, стрептококова піодермія та фаринготонзиліт залишаються поширеними інфекціями з важким перебігом захворювання. Останні два десятиліття також стали свідками відродження кількох інфекційних синдромів *S. pyogenes*, особливо некротичних інфекцій шкіри та м'яких тканин і скарлатини [10].

S. pyogenes – це каталазонегативний аеробний грампозитивний кок, розташований у ланцюги. Цей вид є майже синонімом стрептококу групи А Ленсфілда, за винятком випадкових штамів *Streptococcus dysgalactiae* та *Streptococcus anginosus*, які можуть мати антиген групи А. Диференціація від інших стрептококів групи А зазвичай проста за допомогою піролідоніларіламідази та реакції Фогеса–Проскауера [11].

Крім антигену Ленсфілда, поверхневі антигени М і Т також важливі в класифікації *S. pyogenes*. Білок М – це фібрилярний білок, розташований на поверхні клітинної стінки та кодується геном *emm*. Функціонально, за відсутності опсонізуючих антитіл, білок М є антифагоцитарним, пригнічує відкладення комплементу, взаємодіє з великою кількістю білків господаря, має прозапальну активність і сприяє адгезії на слизовій оболонці [12].

Молекулярна мімікрія М-білків також бере участь у патогенезі постстрептококового гломерулонефриту та гострої ревматичної лихоманки. Антитіла до М-білків надають типоспецифічний імунітет у людей, але існує незначний гетерологічний імунітет до інших М-типів, і захисна опсонізуюча активність антитіл, здається, обмежена тісно спорідненими штамми навіть у тих самих М-типах. Стійкість типоспецифічних антитіл після природного зараження є змінною; з часом відбувається деяке зниження титру антитіл, але в деяких осіб антитіла можуть зберігатися протягом 32 років.

Типування білка М використовується вже більше 60 років і виявилось дуже корисним для розрізнення штамів з певним тропізмом тканин. Із збільшенням кількості типів білка М, які описуються протягом року, приймається нова система, заснована на аналізі послідовності гена *emm*. На даний момент існує 139 іменованих типів *emm* (з 941 підтипом) і 326 безіменних типів пос-

лідовностей. Типування М сильно корелює з тропністю тканини окремих штамів *S. pyogenes*. Наявність кількох типів М і можливий захисний імунітет, обмежений штамом, означає, що повторні інфекції через *S. pyogenes* неминучі, і це також впливає на розробку вакцин на основі білка М [13].

Стрептококові геноми відзначаються високим ступенем пластичності. Опубліковано принаймні 16 повних геномів *S. pyogenes*, що охоплюють М типи 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18, 28 і 49. Розмір секвенованих геномів *S. pyogenes* становить приблизно 1,88 Mbp (діапазон: 1,82–1,94 Mbp), із вмістом G+C приблизно 38,6%. Однією з важливих особливостей геному *S. pyogenes* є те, що його генетичні варіації значною мірою визначаються наявністю профагів або профаг-подібних елементів. Кожен геном містить у середньому 5 таких елементів (діапазон: 3–8), які разом складають близько 10% загального геному. Ці профагоподібні елементи часто несуть механізми вірулентності, такі як гени екзотоксину, адгезину та суперантигену [14].

Окрім генетичних змін через мобільні генетичні елементи, спонтанні мутації генів, що кодують оперон двокомпонентної системи CovRS, можуть змінити транскриптомний патерн 10% усіх генів у геномі *S. pyogenes* M1T1 до інвазивного транскриптомного профілю. Такі мутації можуть призводити до посилення регуляції багатьох генів, асоційованих з вірулентністю, що кодують синтез капсули гіалуронової кислоти, стрептолізину О, стрептококового інгібітора комплементу, нікотинаміаденіндинуклеотидглікогідролази (NAD-глікогідролази), протеази інтерлейкіну-8 та ДНКаз Sda1, яка дозволяє *S. pyogenes* виходити з організму, знищення нейтрофілами через деградацію позаклітинних пасток нейтрофілів на основі ДНК [15].

Деякі інші мутації оперону CovRS можуть зменшити експресію стрептококового пірогенного екзотоксину В (SpeB), який є цистеїновою протеазою широкого спектру дії. SpeB може розщеплювати багато факторів вірулентності, що виробляються *S. pyogenes*. Пониження регуляції SpeB призведе до зупинки деградації активатора плазміногену стрептокінази, поверхневого білка M1 і плазміногену хазяїна і, отже, накопичення активності плазміну на пове-

рхні бактеріальної клітини. Це забезпечить розповсюдження бактерії зі шкіри або слизових оболонок до зазвичай стерильних анатомічних ділянок.

Встановлено, що горизонтальний перенос генів є основним механізмом у створенні різноманітності генів *emm* через внутрішньогенну та міжгенну рекомбінацію. Подібні випадки перенесення генів відбуваються не лише в межах виду *S. pyogenes*, але й серед інших видів стрептококів, таких як *S. dysgalactiae* та *Streptococcus* групи G [16].

S. dysgalactiae subsp. equisimilis, який філогенетично тісно пов'язаний із *S. pyogenes*, також має ген *emm* і викликає інфекції, класично пов'язані з *S. pyogenes*, такі як синдром стрептококового токсичного шоку, постстрептоковий гломерулонефрит і гостра ревматична лихоманка. На додаток до різноманітності генів *emm*, горизонтальний перенос генів також надає нові механізми стійкості до антибіотиків (такі як резистентність до хінолонів і сульфонамідів) і механізми вірулентності. Недавнє дослідження також продемонструвало наявність генів вірулентності *S. pyogenes* у *S. dysgalactiae subsp. Dysgalactiae*. Хоча необхідні додаткові докази, припущено, що генерація нових субклонів бактерії за допомогою цих фагів і горизонтальний перенос генів можуть пояснити раптове виникнення епідемій і зміни вірулентності *S. pyogenes* [17].

1.2. Основні фактори стрептококової інфекції

Безсимптомне фарингіальне носійство *S. pyogenes* зустрічається у 3–26% здорових дітей і у 3–17% дітей віком до 5 років. Серед дітей із ангіною у 23–58 % виявлено *S. pyogenes* (17–24 % у дітей до 5 років). Скринінг, проведений під час розслідувань спалахів у закладах тривалого догляду та військових тренувальних таборах, показав, що поширеність колонізації *S. pyogenes* становила приблизно 16%–17%, і до 12%–88% серед дітей у школах. Близько 12% безсимптомних домашніх контактів можуть бути носіями того самого штаму бактерії [18].

Місця колонізації включають слизові оболонки і, меншою мірою, шкіру. Слизова оболонка ротоглотки є основним місцем колонізації, але інші місця, такі як шлунково-кишковий тракт і нижні жіночі статеві шляхи, також можуть бути колонізовані. Передача від людини до людини здійснюється повітряно-крапельним шляхом і прямим контактом. Бактерію можна легко знайти в повітрі та неживому середовищі (такому як пил та білизна), де є пацієнти з інфекціями *S. pyogenes*, хоча об'єкти навколишнього середовища, такі як ковдри та пил, виявилися неважливими джерелами інфікування людини, ймовірно, через зниження інфекційності після висихання. Однак, оскільки *S. pyogenes* може виживати на неживих об'єктах до 4 тижнів, слід суворо дотримуватися гігієни навколишнього середовища та дезінфекції, особливо в установах і сім'ях [19].

S. pyogenes вважається збудником, адаптованим до людини. Інколи бактерію виявляли у тварин-компаньйонів, але зараження могло відбутися від домашніх людей, а домашні тварини не вважаються важливим джерелом інфікування людини.

Однією з особливостей епідеміології *S. pyogenes* є передача через їжу, що часто призводить до спалахів із загального джерела. Харчовий стрептококовий фарингіт та іноді скарлатина давно відомі. Раніше широко використовуваною їжею було непастеризоване молоко, яке часто отримували від корів із клінічним маститом. Оскільки *S. pyogenes* вважається єдиним патогеном людини, вважалося, що джерелом маститу є передача бактерії від людини худобі. Епідемії, що передаються через молоко, стали менш поширеними з широким впровадженням пастеризації, але інші харчові продукти все ще можуть бути заражені безсимптомно колонізованими особами, які займаються обробкою харчових продуктів (через руки або респіраторні виділення), що призводить до спалахів. Яйця та салати часто викликають ці спалахи в результаті зараження особами, які займаються обробкою харчових продуктів, і неналежної температури зберігання після приготування їжі. На відміну від фарингіту, спричиненого крапельним шляхом, випадки харчового походжен-

ня зазвичай мають високу частоту (50–90%) та коротший інкубаційний період [20].

S. pyogenes є стрептококовим видом, який найчастіше асоціюється з епідеміями, і спалахи характеризуються різноманітністю клінічних синдромів і їх появою як у суспільстві (наприклад, у сім'ях, школах, дитячих садках), так і в медичних установах.

Одним із останніх відроджень інфекцій, викликаних *S. pyogenes*, є скарлатина. Хвороба була поширеною до двадцятого століття, спричиняючи часті широкі епідемії або локалізовані спалахи та несучи високу смертність. В Англії та Уельсі XIX сторіччя, наприклад, епідемії виникали регулярно кожні 5–6 років і, здавалося, були пов'язані з роками з малою кількістю опадів. У країнах з помірним кліматом хвороба більш поширена восени та взимку, і частіше спостерігається у дітей (особливо у віці до 10 років), хоча дорослі також схильні до розвитку скарлатини. Спалахи скарлатини є особливо проблематичними в школах з частотою нападів понад 20%–30%, через те, що велика кількість сприйнятливих дітей знаходиться поруч із відносно обмеженим середовищем. Шкільні спалахи можуть тривати тижнями, а в епоху до антибіотиків вони тривали близько 10 місяців [9].

У XX столітті спалахи скарлатини стали реєструватися рідше, але в останнє десятиліття їх визнають все частіше. Спалахи скарлатини зареєстровані у В'єтнамі (2009); Великобританія (2011, 2014); Іспанія (2011); Китай (2011); Канада (2012); США (2012); Гонконг (2011).

Це майже догма, що різні штами *S. pyogenes* пов'язані з різною схильністю викликати гостру ревматичну лихоманку та постстрептококовий гломерулонефрит. Тип *emm* /*M* інфікуючих штамів корелює з потенційною можливістю викликати будь-яке з цих ускладнень. М-білки ревматогенних штамів несуть епітопи, які перехресно реагують із серцем, синовіальною оболонкою та тканинами мозку, що призводить до аутоімунних пошкоджень у сприйнятливих господарів. Гостра ревматична лихоманка зазвичай виникає після фаринготонзиліту, тоді як гломерулонефрит частіше виникає після

шкірних інфекцій (таких як імпетиго), хоча він також може ускладнювати респіраторні інфекції. Вважається, що різні стрептококові антигени відіграють роль у розвитку гломерулонефриту, причому SpeB, ймовірно, є важливим антигеном. Типи M 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 і 29 зазвичай є ревматогенними, тоді як типи M 1, 2, 4, 12, 15, 18, 25, 42, 49, 55, 56, 57, 59, 60 і 61 є нефритогенними типами [21].

1.3. Клінічні захворювання, спричинені стрептоковою інфекцією

Клінічні прояви інфекції *S. pyogenes* коливаються від безсимптомного носійства до блискавичних та летальних захворювань. Інфекції класифіковані на: синдром стрептококового токсичного шоку; інші інвазивні інфекції, визначені як виділення *S. pyogenes* у зазвичай стерильних місцях, але не відповідають критеріям синдрому стрептококового токсичного шоку; скарлатина; неінвазивні інфекції, включаючи інфекції шкіри та слизових оболонок; та негнійні наслідки [9].

Найпоширенішими локалізаціями стрептокової інфекції групи A є верхні дихальні шляхи, шкіра та м'які тканини. Стрептококовий фарингіт і тонзиліт можуть супроводжуватися місцевими та віддаленими гнійними ускладненнями (такими як перитонзиллярні та ретрофарингеальні абсцеси) або негнійними наслідками (гостра ревматична лихоманка є більш поширеною, ніж постстрептококовий гломерулонефрит після інфекцій дихальних шляхів). Інфекції м'яких тканин варіюються від поверхневої піодермії до бешихового запалення та більш руйнівних некротичних інфекцій, включаючи некротичний фасциїт і міозит. Інші інфекції, такі як менінгіт і післяпологовий сепсис, сьогодні зустрічаються рідше. Бактеріємія може ускладнити інфекцію будь-якої системи органів. Наявність шкірних патологій має насторожити про можливе ускладнення інвазивними захворюваннями. Попередній епізод вітряної віспи є одним із найважливіших факторів ризику інвазивних інфекцій *S. pyogenes* у дітей, які часто проявляються як некротичний фасциїт. Фактори ризику у дорослих включають різноманітні супутні захворювання,

такі як цукровий діабет, злоякісні пухлини, алкоголізм, використання імунодепресантів і стероїдів, хронічні захворювання серця, легень, печінки або нирок тощо [22].

1.4. Характеристика та особливості перебігу скарлатини

1.4.1. Біохімічні особливості токсинів скарлатини

На початку 20-го століття американські бактеріологи Гледіс і Джордж Дік викликали експериментальну скарлатину у людей-добровольців шляхом інокуляції гемолітичних стрептококів, які були виділені з ураження пальця медсестри після догляду за реконвалесцентом хворого на скарлатину. З цих експериментів вони дійшли висновку, що *Streptococcus pyogenes* є етіологічною причиною скарлатини. Класичний висип при скарлатині, який характеризується як дрібно-папульозний еритематозний висип і так званий «полуничний язик», також був викликаний шляхом внутрішньошкірного введення добровольцям стерильних фільтратів супернатанту із ізолятів скарлатини, що виявило «токсин скарлатини». Ця процедура була названа «тестом Діка» і згодом використовувалася для ідентифікації осіб, сприйнятливих до розвитку скарлатини через появу місцевої реакції гіперчутливості на фільтрат, що містить токсин [4].

Понад століття потому стало ясно, що токсини скарлатини, які також зазвичай називають стрептококовими пірогенними екзотоксинами (Spes), є частиною більшого сімейства імуностимулюючих бактеріальних білків, відомих як суперантигени. Як правило, у контексті важкого захворювання активність суперантигену може призвести до потужної та широкої активації численних Т-клітин, що призводить до руйнівної цитокінової бурі, опосередкованої цитокінами, відомої як синдром токсичного шоку. Проте, яким чином ці токсини можуть сприяти життєвому циклу *S. pyogenes*, і чому вони заковані з такою очевидною надмірністю в *S. pyogenes*, лише зараз починають розуміти.

Більшість ліній, пов'язаних зі скарлатиною, містили об'єднуючу характеристику 2 важливих мобільних генетичних елементів: профагів, що містять токсини, які кодують стрептококові суперантигени SSA та SpeC, і ДНКазу

Spd1, а також інтегративні та кон'югативні елементи (ICE) кодування множинної стійкості до тетрацикліну та макролідів (наприклад, ICE-*emm12*). Хоча ці штами вже циркулювали серед населення регіону в роки, що передували спалахам захворювання, збільшення використання антибіотиків і резистентності, можливо, сприяли відбору та поширенню цих штамів з часом. Епідеміологічний нагляд за спалахом скарлатини у Великобританії в 2014 році встановив, що регіональні спалахи були спричинені декількома типами *emm3*, *emm12*, *emm1* і *emm4* і філогенетичними лініями, а значне підвищення поширеності одного гена *ssa* пов'язане з випадками скарлатини [23].

У 2019 році у Великобританії вперше повідомлено про появу нового домінантного клону генетичної лінії *emm1*, позначеного як «M1 UK », який пов'язаний із сезонними сплесками скарлатини та помітним зростанням інвазивних інфекцій. Геномна структура лінії M1 UK виявила накопичення серії з 27 одонуклеотидних поліморфізмів, які спричинили помітно посилене виробництво суперантигену SpeA (приблизно в 10 разів) порівняно з класичними ізолятами M1T1 [24].

1.4.2. Клінічні ознаки та симптоми

Будь-яка форма інфекції *S. pyogenes* потенційно може призвести до системних проявів через виділення токсинів або суперантигенів. Скарлатина зазвичай виникає після епізоду інфекції верхніх дихальних шляхів, але також може ускладнювати інфекцію шкіри та м'яких тканин або рану, а також вітряну віспу у дітей.

Інкубаційний період зазвичай короткий, переважно 2–3 дні (діапазон: 1–6 днів), з раптовим початком лихоманки, головного болю, нездужання та ознаками тонзиліту та фарингіту. Язик пухнастий із збільшеними сосочками (біло-суничний язык), пізніше червоніє та запалюється (червоно-суничний язык) [25].

Висип – так звана точкова еритема – з'являється на 2-й день хвороби і складається з тонких, піднятих червоних плям (які можуть зливатися) на фоні

еритеми. Воно поширюється від обличчя (де зазвичай немає точок, але часто характеризується блідістю в окружності) вниз до шиї та верхньої частини тулуба, а потім до кінцівок, іноді з наждачним папером. Симптоми Пастіа, які являють собою насичено-червоний лінійний екзантем, зазвичай спостерігаються в передліктвовій ямці, але іноді також на інших ділянках шкірних складок. Очі зазвичай не катаральні. Висипка зникає приблизно через тиждень і часто супроводжується лущенням шкіри.

Також були описані токсичні та септичні форми скарлатини, при яких спостерігається надзвичайно виражений тонзиліт з виразками або без них, профузна гнійна ринорея, а висипання часто тьмяні, петехіальні або геморагічні. Синдром стрептококового токсичного шоку – ще одне системне запальне захворювання з висипом, гіпотензією та ознаками ураження кінцевих органів (нирок, печінки, легенів і коагулопатії). Це часто трапляється в інших імунокомпетентних осіб із супутніми інфекціями шкіри та м'яких тканин і бактеріємією [10].

Характерний еритрогенний висип спочатку вважався результатом первинної токсичності; однак тепер вважається, що це результат відтермінованої надчутливої реакції організму на стрептококові антигени. Оскільки розвиток висипу не спостерігається серед тих, у кого раніше не було стрептококової інфекції, попереднє зараження *S. pyogenes*, ймовірно, сприяє посиленню реакції гіперчутливості. Посилена реактивність шкіри може бути результатом швидкого та екстенсивного вивільнення цитокінів та інфільтрації лейкоцитів у результаті впливу вторинного антигену, що посилюється мітогенністю лімфоцитів, індукованою суперантигенами. Тварини, яким вводили суперантигени, не демонструють висипання при скарлатині, але якщо тварини попередньо сенсibilізовані стрептококовими антигенами або суперантигенами, виникає висип із подальшим внутрішньошкірним зараженням [26].

Скарлатина може вражати людей будь-якого віку, але зазвичай вона спостерігається у дітей шкільного віку та молодих людей від 5 до 15 років, особливо взимку та навесні. Лихоманка та біль у горлі зазвичай є першими

симптомами, які слід помітити, а потім висип і втома. Біль у животі, блювання, сухість слизових оболонок і чутлива передня шийна лімфаденопатія також є частими. Хвороба через 2-3 дні прогресує від плямисто-папульозної екзантематозної висипки на шкірі до гострого фарингіту [27].

Механічно суперантигени функціонують, щоб «примусити» до активації велику кількість Т-клітин шляхом з'єднання V-області β -ланцюгів TCR з молекулами МНС класу II (МНС-II). Ця незвичайна V β -специфічна активація Т-клітин відрізняється від «класичної» активації Т-клітин, оскільки суперантигени обходять попередню обробку та презентацію, і таким чином пептидна специфічність Т-клітин стає нерелевантною. Проте довго залишалося загадковим, чому *S. pyogenes* буде кодувати та виробляти численні суперантигени, які спричинятимуть надмірну активацію адаптивної імунної системи, і як це приносить користь бактеріальній придатності та колонізації господаря.

Щоб точніше відобразити строгий людський тропізм *S. pyogenes*, трансгенних мишей, які експресують молекули МНС-II лейкоцитарного антигену людини (HLA), використовували як для вивчення біології суперантигену, так і для моделі *S. pyogenes*-інфекції. Використовуючи трансгенних мишей, які експресують HLA-DQ8, у моделі назальної інфекції встановили, що SpeA може значно підвищити здатність ізоляту *S. pyogenes* ревматичної лихоманки викликати гостру інфекцію верхніх дихальних шляхів. За відсутності функціонального суперантигену SpeA, відповідного людського рецептора МНС-II або функціональних V β -специфічних Т-клітин, *S. pyogenes* MGAS8232 не здатний колонізувати носоглотку та розмножуватися в цій моделі. Таким чином, ці висновки забезпечують концептуальну основу для пояснення появи та подальшого домінування нового клону M1 UK в популяції ізолятів верхніх дихальних шляхів [28].

Націлюючись на Т-клітини, суперантигени стимулюють неконтрольовані реакції цитокінів, які одночасно рекрутують, а потім підривають активність ефektorних клітин, перешкоджаючи здатності господаря боротися з інфекціями. Людські мигдалики піддаються впливу суперантигену, включаючи *S.*

pyogenes супернатанти демонструють апоптоз В-клітин із помітним зниженням синтезу імуноглобуліну. Крім того, порушення реакції антитіл проти *S. pyogenes* виявлені у пацієнтів з рецидивуючим стрептококовим тонзилітом. Пацієнти продемонстрували значно знижені титри антитіл проти SpeA, порушення SpeA популяцій фолікулярних допоміжних клітин Т зародкового центру та індуковане SpeA знищення В-клітин зародкового центру через аберрантну експресію гранзиму В та перфорину [29]. Крім того, було визначено, що різні алелі МНС-II або пов'язані з ризиком, або захисні для рецидивуючого стрептококового тонзиліту. Ці результати вказують на те, що суперантигени не тільки сприяють зараженню, але також можуть провокувати сприйнятливість господаря до подальшої інфекції.

Хоча очевидна надмірність суперантигенів *S. pyogenes* не були повністю пояснені, антигенне різноманіття в цьому сімействі токсинів може дозволити суперантигенам уникнути гуморального імунітету, а також розпізнати різноманітний діапазон β -ланцюгів TCR і МНС-II, тим самим руйнуючи ініціацію адаптивних імунних реакцій [30].

1.5. Особливості розвитку постстрептококового гломерулонефриту

Гострий постстрептококовий гломерулонефрит (ГПГН) є прототипом постінфекційного гломерулонефриту і пов'язаний з попередньою інфекцією стрептококом групи А (*Streptococcus pyogenes*) або іноді стрептококом груп С або G. За словами Беккера та Мерфі (Becker & Murphy, 1968), поява темної та мізерної сечі було серйозним ускладненням епідемії скарлатини в чотирнадцятому столітті, а клінічні описи «водянки, яка слідує за скарлатиною» з'явилися в медичній літературі принаймні з 1812 року.

Гострий постстрептококовий гломерулонефрит може виникати під час епідемічних спалахів або груп випадків, а також у окремих пацієнтів. У промислово розвинутих країнах ГПГН зараз є хворобою пацієнтів похилого віку, які, як правило, мають виснажливі стани, злоякісні пухлини, алкоголізм або діабет. Тим не менш, ГПГН залишається серйозною проблемою охорони здо-

ров'я. Ендокапілярний гломерулонефрит постстрептококової етіології, є найпоширенішим гломерулонефритом, часто зустрічається у дітей [31].

Гострий постстрептококовий гломерулонефрит – захворювання, опосередковане імунними комплексами. Кілька механізмів можуть брати участь у патогенезі ураження нирок. Нефритогенні імунні комплекси утворюються в циркуляції і депонуються в клубочках; по черзі антиген і антитіло надходять окремо і зустрічаються в базальній мембрані клубочка або поза нею, викликаючи захворювання імунного комплексу *in situ*. Залучення імунних клітин, виробництво хімічних медіаторів і цитокінів, а також місцева активація каскадів комплементу і коагуляції викликають запальну відповідь, яка локалізована в клубочках. Відкладення циркулюючих імунних комплексів у клубочках залежить від антигенного навантаження, співвідношення антиген:антитіло та розміру імунних комплексів. Утворенню імунних комплексів *in situ* сприяють катіонні антигени, які мають залежне від заряду полегшене проникнення в поліаніонну базальну мембрану клубочків і мають тенденцію відбуватися в умовах надлишку антигену [32].

Нефритогенні антигени. Традиційно вважалося, що ГПГН викликається антигеном, присутнім у стрептококах групи А. *Streptococcus pyogenes* типів М 1, 2, 4 і 12 асоціювався з епідемічним нефритом, спричиненим інфекціями верхніх дихальних шляхів, а типи М 47, 49 і 55 асоціювалися з епідемічним нефритом після піодермії. Однак нефрит також може виникнути після інфікування стрептококами групи С, оскільки *S. zooepidemicus* визначено як причину епідемії в Бразилії і кількох кластерів випадків; тому нефритогенний(і) антиген(и) присутні в стрептококах кількох груп. Систематичний огляд у 2019 році виявив, що 23 М типи були пов'язані з гломерулонефритом, з яких М типи 1, 2, 4, 12, 49, 55, 63 і 73 культивовані з 8 або більше випадків ГПГН.

Протягом багатьох років вивчено багато передбачуваних стрептококових нефритогенних антигенів без певного підтвердження їх причинного зв'язку з гломерулонефритом.

Нефритогенний потенціал стрептокінази досліджували Nordstrand et al. на мишах з експериментальною моделлю клітинної тканини та продемонстрували відкладення стрептокінази в клубочках у зв'язку з гіперклітинністю, відкладенням комплементу та протеїнурією. Подальші дослідження цієї групи оцінювали алельні варіанти стрептокінази з використанням сайт-специфічних інтеграційних плазмід і продемонстрували нефритогенні властивості гена стрептокінази *ska I*, асоційованого з нефритом [33].

В даний час активно досліджуються дві стрептококові антигенні фракції з суттєвими претензіями на нефритогенність. Це асоційований з нефритом рецептор плазміну (NALPr), ідентифікований як гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа (GAPDH), і стрептококовий пірогенний екзотоксин (еритротоксин) B (SPEB) та його попередник – зимоген (zSPEB).

Робота Fujino та ін. показали, що експресія та послідовність гена NALPr присутні в стрептококах кількох груп. Рівень анти-NALPr антитіл виявлено в 92% сироваток крові пацієнтів, які реконвалесцентно страждають від ГПГН, і в 60% випадків неускладненої стрептококової інфекції в Японії. NALPr присутній у ранніх біоптатах ГПГН і, оскільки він не локалізований разом з комплементом або IgG, його роль як нефритогену, як вважають, пов'язана з його здатністю зв'язувати плазмін, що полегшує відкладення імунного комплексу та запалення. Нефритогенний потенціал активності зв'язування плазміну був відмічений не тільки в NALPr, але також у SPEB, стрептокіназі та енолазі. Ода та ін. [34] зауважив, що ця властивість може представляти спільну нефритогенну властивість як NALPr, так і SPEB, оскільки обидва ці антигени були ідентифіковані своєю групою в мезангіумі біоптатів ГПГН. Разом з цією можливістю у пацієнтів з ГПГН спостерігається підвищення плазміноподібної активності сечі. У нещодавньому повідомленні Yoshizawa та ін. (2022) припускають, що NALPr може бути маркером пов'язаного з інфекцією C3 домінантного гломерулонефриту, а не специфічного маркера ГПГН, оскільки виявлено, що інші бактерії, ніж стрептококи, реагують з антитілами проти NALPr [35].

SPEB, позаклітинна цистеїнова протеїназа, є катіонним ($pK > 8,0$) антигеном, який локалізується в клубочках разом із відкладеннями комплементу та Ig, і є єдиним стрептококовим антигеном, який продемонстровано в електронно-щільних субепітеліальних відкладеннях (горбах), які є візитною картою ГПГН. Цілком ймовірно, що цій локалізації сприяє катіонний заряд цього антигену, як постулювали попередні дослідження. Високі титри анти-SPEB/zSPEB антитіл виявлені в переважній більшості реконвалесцентних сироваток. SPEB/zSPEB індукує хемотаксис і збільшує вироблення ангіотензину II мезангіальними клітинами. Недавні дослідження продемонстрували, що Fc-частина антитіл, спрямованих на SPEB, зв'язується з C-кінцевим доменом (rSPEB 345-398), і що імунізація цим доменом запобігає стрептококовій інфекції групи A у мишей. Виникло питання чи можуть гістони, які є катіонними елементами, бути частиною патогенезу ГПГН. Їхні дослідження показали, що гістони потрапляють у кровообіг після лізису стрептококів і здатні індукувати утворення імунних комплексів *in situ* [35].

Нещодавні дані свідчать про те, що не існує єдиного нефритогенного антигену, оскільки дослідження Beres et al. показали, що ген, який кодує SPEB, був відсутній у *S. zooepidemicus*, виділений від пацієнтів під час епідемії в Бразилії, і тому ця антигенна фракція не була залучена до цієї епідемії. Примітно, що в дослідженнях *S. zooepidemicus* бразильської епідемії Nicholson et al. виявили, що 33 з 44 пацієнтів були серопозитивними на злитий білок Szp5058, який був виділений із збудника стрептококового штаму, і відзначили, що антифагоцитарні властивості білків Szp можуть відігравати певну роль у патогенезі гломерулонефриту [9].

I NALPr, і SPEB здатні індукувати моноцитарний хемоаттрактант білка 1 (MCP1) та IL-6 у мезангіальних клітинах і SPEB викликає вивільнення різноманітних цитокінів та інтерлейкінів з лейкоцитів периферичної крові.

Гуморальний і клітинний імунітет. Активація системи комплементу є наслідком реактивності антиген/антитіло, виявленої в клубочках. Альтернативний шлях активації комплементу зазвичай активується при ГПГН і прояв-

ляється зміною рівня C3. Активацію альтернативного шляху комплементу вивчали у 34 дітей з ГПГН Chauvet, et al. (2020) і виявили, що 31 з них мали тимчасові аутоантитіла до фактора В, які стабілізують C3-конвертазу та відрізняються від нефритичного фактора C3 (C3Nef) при гломерулопатії C3. Антитіла до фактора В обернено корелювали з рівнями C3 і прямо корелювали з комплексом атаки комплементу C5b-9 і мали чутливість 95 % (95 % довірчий інтервал, 85–99 %) і специфічність 82 % (95 % довірчий інтервал , 66% до 93%), для діагностики ГПГН. У деяких пацієнтів з ГПГН також є докази активації лектинового шляху, що проявляється зниженням сироваткових рівнів C1 і C4 і мезангіальним фарбуванням для лектину, що зв'язує манозу, і асоційованої серинової протеази MASP-1. Проте ГПГН може розвинути в осіб, які генетично не здатні активувати цей шлях [38].

Крім гуморального імунітету, при ГПГН активуються також клітинні механізми імунітету. Давно відомо, що існує гіперекспресія молекул клітинної адгезії (ICAM-1, LFA-1) та інфільтрація лімфоцитів і макрофагів у клубочках цих пацієнтів. Більша кількість CD4-позитивних лімфоцитів присутня в ниркових біоптатах, отриманих у перші 3-4 тижні захворювання, і зменшується згодом/ Підвищена гломерулярна експресія IL-8 корелює з інфільтрацією нейтрофілів і трансформуючим фактором росту- β з мезангіальним розширенням.

Аутоімунна реактивність. Нещодавно розглянуто аутоімунну реактивність при ГПГН. Високі титри ревматоїдних факторів проти IgG були зареєстровані у двох третин пацієнтів з ГПГН протягом першого тижня захворювання, а відкладення анти-IgG у клубочках присутні в клубочках 29% біопсій і були виділені з нирок у летальному випадку захворювання. Ця реактивність проти IgG може бути наслідком аутоантигенних змін IgG, модифікованих нейрамінідазою (сіалідазою). За допомогою методів вимірювання вивільнення ацетилнейрамінової кислоти із субстратів за допомогою аналізу на тіобарбітурову кислоту виявлено активність нейрамінідази у стрептококів

груп А та В, а точніше у штамів стрептококів, виділених від пацієнтів із нефритом [39].

Іншим можливим механізмом продукції анти-Ig є зв'язування Fc-фрагмента IgG з рецепторами типу II на поверхні стрептокока групи А. Це зв'язування викликає інтенсивну реактивність проти IgG і гломерулонефрит із відкладеннями анти-IgG, які можуть мати нефритогенний потенціал.

Інші аутоімунні явища, про які повідомлялося у пацієнтів із ГПГН, включають антитіла до ДНК, антитіла до C1q, антитіла до кардіоліпіну, антинейтрофільні антитіла та цитоплазматичні аутоантитіла (ANCA). ANCA були виявлені у двох третин пацієнтів з азотемією та у 70% пацієнтів із серпоподібним ГПГН і швидко прогресуючим перебігом. За винятком виявлення ANCA, клінічна значущість цих проявів аутоімунної реактивності залишається невизначеною в ГПГН [40].

Клініко-серологічна характеристика. Як зазначалося раніше, ГПГН у розвинених країнах зараз є хворобою пацієнтів із хронічними виснажливими захворюваннями. Клінічні характеристики та прогноз у цих пацієнтів відрізняються від більш легкого клінічного перебігу у дітей. У дітей з ГПГН масивна протеїнурія та рідкісні серцево-судинні ускладнення, а рання смертність – виняткова. У людей похилого віку з ГПГН протеїнурія в нефротичному діапазоні виникає у 20% пацієнтів, застійна серцева недостатність у 43% і азотемія у 83% [37].

Класичним пацієнтом з ГПГН є дитина (співвідношення чоловіки: жінки 2:1) у віці від 2 до 18 років. Латентний період між інфекцією верхніх дихальних шляхів і нефритом становить 7–10 днів і 2–4 тижні у наступних випадках. інфекція шкіри. Типовою клінічною картиною є гострий нефротичний синдром (гематурія, набряк, гіпертензія та олігурія); у меншості випадків ГПГН може проявлятися нефротичним синдромом; і в рідкісних випадках швидко прогресуючим (серпоподібний гломерулонефрит) клінічним перебігом. У типовому випадку постстрептококового нефриту поліпшення спостерігається через 2–7 днів, коли об'єм сечі збільшується, після чого набряк

швидко зникає та артеріальний тиск повертається до нормального рівня. Безсимптомне захворювання може проявлятися мікроскопічною гематурією та зниженням рівня комплементу в сироватці крові та зустрічається в 4–5 разів частіше, ніж клінічне захворювання в неепідемічних умовах [41].

Найбільш послідовним серологічним результатом у гострому періоді є зниження рівня комплементу в сироватці крові, яке повертається до нормального рівня менш ніж за місяць. У перший тиждень захворювання високий титр ревматоїдного фактора та кріоглобулінів можна виявити у двох третин пацієнтів. Найкращими маркерами нефритогенної стрептококової інфекції є рівні сироваткових антитіл до NALPr або SPEB/zSPEB, але ці визначення є загальнодоступними. Оскільки позитивні посіви не завжди отримують, титри антистрептококових антитіл зазвичай використовують для демонстрації наявності попередньої стрептококової інфекції. Титри антистрептолізину-О та титри анти-ДНКаз В найчастіше підвищуються при інфекціях верхніх дихальних шляхів та піодерміті відповідно. Повідомляється, що стрептозимний тест, який включає 4 основні антигени (ДНКаз В, стрептолізин О, гіалуронідаза та стрептокіназа) є позитивним більш ніж у 80% випадків [7].

Короткостроковий прогноз ГПГН у дітей відмінний; але у дорослих, і особливо у ослаблених дорослих, рівень смертності може досягати 30%, як наслідок серцево-судинних ускладнень.

Довгостроковий прогноз, пов'язаний із розвитком хронічної хвороби нирок, також різний у дітей і дорослих. У нещодавньому дослідженні конкретного спалаху скарлатини, який був наслідком споживання сиру, зараженого *Streptococcus zooepidemicus*, і який вразив переважно дорослих, виявлено тривожну частоту хронічних захворювань нирок: порушення функції нирок було виявлено у 30% пацієнтів після 2 років спостереження (10% з них на хронічному діалізі). Нещодавнє спостереження переважно дорослих пацієнтів (середній вік 56,6 років) виявило 72% гіпертоніків, 44,7% з ШКФ <60 мл/хв/м², 18,6% із співвідношенням білок/креатинін у сечі >150 мг/г і 53%

мали хронічну хворобу нирок (низька ШКФ та/або підвищена протеїнурія) [42].

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Об'єкти та методи досліджень

У даній роботі здійснено аналіз виписок з історій хвороб пацієнтів, які отримували лікування з приводу нетипового перебігу стрептококового тонзилофарингіту із подальшим приєднанням у дебюті захворювання типових ознак скарлатини. Встановлений діагноз реєстрували у дітей віком від 3 до 10 років, які отримували кваліфіковану медичну допомогу в інфекційному відділенні для дітей молодшого віку КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці.

Початкові симптоми хвороби, зумовлені бактеріальним фактором, проявлялися ангіною, підщелепним лімфаденітом та токсикозом з високою температурою тіла (38–39 °С), головним болем, блюванням, висипом.

При огляді ротоглотки відзначався гострий тонзиліт з яскравою слизовою гіперемією («палаючий» зів). Залежно від виразності місцевого процесу скарлатинозна ангіна буває катаральною, лакунарною, фолікулярною та некротичною. Характерна різка болючість при ковтанні, відзначається збільшення та болючість підщелепних лімфатичних вузлів. Язик спочатку покритий білуватим нальотом, через кілька днів він очищається від нальоту, і тоді на тлі яскраво-червоного язика видно збільшені сосочки, що надає йому характерний вид («малиновий» язык).

З боку серцево-судинної системи у перші дні хвороби відзначалася тахікардія, а після 4-5-го дня хвороби – відносна брадикардія та зниження артеріального тиску.

Ранньою і типовою ознакою скарлатини є висип, який виникає в першу-другу добу. Спочатку вона виникає на обличчі, шиї та верхній частині тулуба, потім швидко поширюється по всьому тілу з улюбленою локалізацією на згинальній поверхні кінцівок, бічних сторонах тулуба, внизу живота, у природних складках шкіри (симптом Пастіа). Висипка являє собою типові

точкові розеоли розміром 1-2 мм, рожевого або червоного кольору, виступає над поверхнею шкіри.

Враховуючи те, що у пацієнтів із середньою на тяжкою формою скарлатини в період госпіталізації розвивалися ознаки гострого постстрептококового гломерулонефриту, аналіз лабораторних обстежень, що включав загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі та біохімічний аналіз крові хворих, здійснювали в динаміці – на 1-шу, 10-ту та 21-шу доби госпіталізації.

2.2. Загальний аналіз крові (Complete blood count) досліджували на автоматичному гематологічному аналізаторі 3-DIFF DLB3 («Dialab», Австрія) з диференційованим підрахунком лейкоцитів та мікроскопією препаратів (WBC-Diff).

Лейкоцитарна формула включала такі показники: еозинофіли, базофіли, паличкоядерні і сегментоядерні нейтрофіли, лімфоцити, моноцити.

2.3. Загальний аналіз сечі оцінювали на напівавтоматичному аналізаторі сечі URESCAN Optima фірми «YD Diagnostics» (Південна Корея), використовуючи тест-смужки Uriscan U64 2 ACR [43].

Для цього нову тестову смужку, яка знаходиться в оригінальному пластиковому пеналі з осушувачем для поглинання вологи, занурювали в сечу на 20-30 секунд. Видаляли залишки сечі із смужки, провівши смужкою по краю ємності, в якій знаходиться біологічний матеріал для проби, або торкнувшись серветки ребром смужки.

Смужку поміщали на тримач приладу та очікували терміну завершення вимірювання.

2.4. Визначення рівня креатиніну в сироватці крові та сечі

Вміст креатиніну в крові та сечі визначали методом Яффе-Поппера, використовуючи набір реактивів «Філісіт-Діагностика» (Україна) відповідно до інструкції виробника [44].

Визначення вмісту креатиніну в сироватці крові проводили після осадження білків у зразках розчином ТХО, у сечі – після розведення (в 100 разів дистилятом).

Принцип методу ґрунтується на тому, що «пікринова кислота в лужному середовищі утворює з креатиніном продукт жовто-червоного кольору (похідне 2,4,6-тринітроциклогексадієну). Інтенсивність забарвлення дослідного розчину прямопропорційна концентрації креатиніну в пробі сироватки крові чи сечі».

Для проведення аналізу використовували дослідну (0,5 мл сироватки крові) та калібрувальну (0,5 мл калібрувального розчину креатиніну) проби. До вмісту обох пробірок додавали 1 мл дистиляту та 0,5 мл трихлороцтової кислоти. Холосту пробу готували окремо у складі 1,5 мл дистильованої води та 0,5 мл ТХО. Всі зразки ретельно перемішували з наступним центрифугуванням впродовж 5 хв при 3000 об/хв.

Після цього в чисті сухі пробірки відбирали по 1 мл надосаду, вносили 0,5 мл розчинів NaOH і пікринової кислоти, ретельно перемішували, витримували 20 хв при кімнатній температурі й вимірювали їх екстинкцію напроти холостої проби при довжині хвилі 505 нм.

Визначення вмісту креатиніну в сечі проводили аналогічно.

Розрахунок концентрації креатиніну в сироватці крові проводили за формулою:

$$C = \frac{E_{\text{досл.}}}{E_{\text{кал.}}} \times 5,0 \text{ (442,5) де}$$

C – вміст креатиніну в дослідній пробі, мг% (мкмоль/л);

5,0 (442,5) – концентрація креатиніну в калібрувальній пробі, мг% (мкмоль/л);

$E_{\text{досл.}}$ – екстинкція дослідного зразка;

$E_{\text{кал.}}$ – екстинкція калібрувального зразка.

Розрахунок концентрації креатиніну в сечі оцінювали за формулою:

$$KK = \frac{C \times A}{B \times 100}, \text{ де}$$

KK – концентрація креатиніну в добовій сечі, мг;

C – вміст креатиніну в сечі, мг%;

177 – концентрація креатиніну в калібрувальній пробі, мкмоль/л;

A – добова кількість сечі, мл;

B – кількість сечі, взятої для аналізу, мл.

2.5. Проба Реберга-Тарєєва

Проба Реберга (кліренс-тест креатиніну) відноситься до геморенальних проб. Майже всі речовини більшою чи меншою мірою реабсорбуються у канальцях нирок. Однак існують і такі, які взагалі не реабсорбуються в канальцях, а виділяються із сечею в тій кількості, в якій вони пройшли через клубочки, наприклад, ендогенний креатинін, полісахариди інουλін та манітол, натрію тіосульфат [45].

Проба Реберга базується на визначенні вмісту креатиніну у сироватці крові та сечі. Сироватку (плазму) одержують у середині дослідження. Сечу збирають впродовж 1, 4, 12, 24 год. До початку тесту слід припинити лікування кортикотропіном, кортизолом або тироксином. Під час дослідження пацієнт повинен уникати фізичного навантаження.

Обстежуваний натщесерце випиває 400–500 мл води та мочиться (цю порцію сечі виливають). Час сечовипускання точно відзначають. Рівно через 1 годину збирають сечу (повністю). У середині цього періоду беруть кров. За об'ємом зібраної сечі встановлюють хвилинний діурез. У крові та сечі визначають концентрацію креатиніну.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховують за формулою:

$$\text{ШКФ} = \frac{C_{\text{urea}} \times V}{C_{\text{plasma}} \times t}$$

C_{urea} – концентрація креатиніну в сечі;

C_{plasma} – концентрація креатиніну в плазмі (сироватці);

t – час збору сечі в хвилинах;

V – об'єм сечі, зібраний за даний час.

2.9. Статистичні методи аналізу

Статистичну обробку результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням статистичних функцій у *Microsoft Excel 2020* та пакета прикладних програм STATISTICA 6.0.

Судження про середні значення формувалося на підставі даних середнього значення; про величину варіабельності даних – на підставі стандартного відхилення, значень мінімуму та максимуму; про характер розподілу – на підставі порівняння середнього значення та медіани, візуальної характеристики (побудова гістограм); про коливання крайніх величин – значення коефіцієнта варіації.

Критичний рівень значущості під час перевірки статистичних гіпотез тестом Стьюдента у цьому дослідженні приймали рівним $p < 0,05$.

РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Стрептококові пірогенні екзотоксини, що виділяються стрептококами групи А, також відомі як еритрогенні токсини, вважаються основними збудниками скарлатини. Ці токсини індукують запалення шляхом неспецифічної активації Т-клітин і стимулювання продукування запальних цитокінів імунної системи. Крім того, попередній вплив *S. pyogenes*, ймовірно, сприяє посиленій реакції гіперчутливості з вивільненням цитокінів та інфільтрацією лейкоцитів, що додатково підсилюється бактеріальними суперантигенами (SAGs), які є потужними імуностимулюючими бактеріальними білками. Специфічні екзотоксини GAS також можуть викликати аутоімунні захворювання та реакції, а інфекції *S. pyogenes* у деяких можуть призвести до ревматичної лихоманки та гломерулонефриту [46].

Аналіз результатів клініко-лабораторних показників крові в дітей із скарлатиною засвідчує підвищення рівня лейкоцитів (рис. 1, а) та нейтрофілів (рис. 1, б) впродовж всього періоду госпіталізації. При цьому явно виражений лейкоцитоз ($18 \times 10^9/\text{л}$) за рахунок максимального зростання кількості паличкоядерних нейтрофілів (до 12 %, при нормі в дітей 0,5-5%) зареєстровано на 10 день перебігу захворювання.

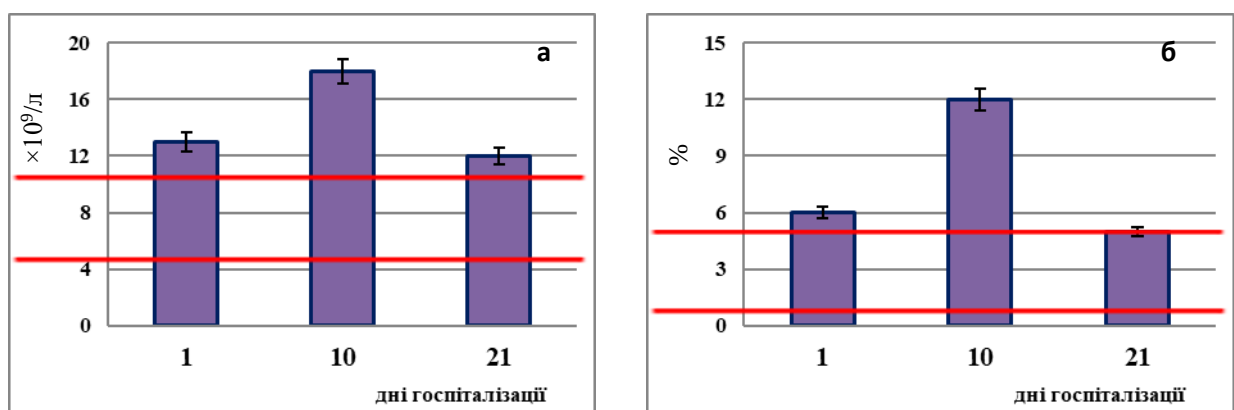


Рис. 1. Кількість лейкоцитів (а) та паличкоядерних нейтрофілів (б) у крові дітей за наявності стрептококової інфекції

Лейкоцитоз може бути реакцією на різні інфекційні, запальні, алергічні, метаболічні, та, у деяких випадках, фізіологічні процеси (наприклад, стрес

чи фізичні навантаження). Ця реакція опосередковується низкою молекул, які вивільняються чи активуються як відповідь організму. До них належать фактори росту (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, *c-kit*-ліганд), молекули адгезії (наприклад, CD11b/CD18) і різні цитокіни (інтерлейкіни 1, 3, 5, 6).

Кількість лейкоцитів у периферичній крові визначається декількома механізмами, зокрема:

- 1) кількістю клітин-попередників та депонованих у кістковому мозку мієлоїдних та лімфоїдних клітин;
- 2) кількістю клітин, що вивільняються з кісткового мозку;
- 3) кількістю клітин, що перебувають у стані маргінації та мігрували в тканини;
- 4) кількістю клітин, що руйнуються у тканинах (тобто клітинними втратами).

Фактори росту, молекули адгезії та цитокіни керують усіма цими чотирма механізмами. Порушення будь-якого із зазначених механізмів може призводити до зміни рівня лейкоцитів у крові [47].

Найчастішою причиною лейкоцитозу вважаються різні інфекції (бактеріальні, вірусні, паразитарні). Оскільки ключова функція всіх лейкоцитів – підтримка протиінфекційного імунітету, присутність в організмі чужорідного патогена супроводжується реактивним збільшенням у крові білих кров'яних тілець. Причому певний вид мікроорганізму викликає різні види лейкоцитозу.

При бактеріальних інфекціях, як у нашому випадку, що пов'язано із стрептококом групи А, підвищується вміст у крові нейтрофілів (рис. 1, б), які шляхом фагоцитозу та «кисневого вибуху» знищують патогени. При локалізованих інфекціях (ангіна, пієлонефрит, бронхіт) лейкоцитоз зазвичай незначний.

Відмінна риса лейкоцитозу, причиною якого стала бактеріальна інфекція – зсув лейкоцитарної формули вліво, тобто поява у крові «молодих», не-

зрілих форм нейтрофілів (метамієлоцитів, промієлоцитів). При гострих процесах лейкоцитоз різко наростає і досягає максимуму на 2-3 день захворювання або ж загострення патологічного процесу за рахунок супутніх чинників, потім поступово зменшується та приходить у норму. При хронічних бактеріальних інфекціях рівень лейкоцитів може бути на верхній межі норми або трохи перевищувати її [48].

Нейтрофілоз (ізолюваний або у поєднанні з паличкоядерним зрушенням) має варіабельну чутливість та специфічність у численних дослідженнях, які вивчали цей показник як предиктор бактеріємії у дітей раннього віку з лихоманкою. Дослідження показало значну позитивну кореляцію між частотою виділення *Streptococcus* з крові цих дітей та абсолютною кількістю лейкоцитів та нейтрофілів у периферичній крові.

Загалом більшість дослідників сходяться на думці, що лейкоцитоз та нейтрофілоз достатньо чутливі та специфічні предиктори бактеріальної інфекції. Відмінністю є те, що вірусні інфекції зазвичай не викликають підвищення рівня нейтрофілів у крові, але, тим не менш, на ранніх стадіях захворювання можлива поява короточасного нейтрофілозу (зазвичай відносного) [47].

Наприклад, причина скарлатини завжди одна – зараження певним бета-гемолітичним стрептококом групи А. Проте повторне захворювання зустрічаються вкрай рідко – перехворівши один раз, організм виробляє імунітет до еритротоксину, що виділяється стрептококом.

Процес зараження людини GAS є складним і багатофакторним, залучаючи як господаря, так і бактеріальні фактори, які сприяють патогенезу інфекції. GAS виробляє велику кількість асоційованих із клітинною стінкою та секретованих факторів вірулентності, які мають різний вплив на тканини, клітини та компоненти імунної відповіді.

М-білок GAS класифікується на основі послідовності 5'-кінця гена, що кодує білок М (*emm*). Ідентифіковано понад 220 генотипів *emm*. Білок М – це димерний спіральний фібрилярний білок, який відходить від клітинної стінки

бактерії. Він складається із збереженого карбокситерміналу, який забезпечує ковалентне прикріплення М-білка до клітинної стінки, і гіперваріабельного поверхневого N-терміналу, який містить 50 амінокислот, що визначають М-тип, що демонструє значну антигенну різноманітність. Внесок М-білків у вірулентність GAS пояснюється в першу чергу їхнім імуномодуючим ефектом. Вони можуть безпосередньо зв'язуватися з численними компонентами хазяїна, включаючи плазмін(оген) і фібриноген, на поверхню стрептококів, тим самим створюючи резистентність до вроджених і адаптивних імунних реакцій.

Білки М також викликають запрограмовану смерть клітин у макрофагах, індукуючи механізм запалення NLRP3, що призводить до процесингу та секреції прозапальних цитокінів інтерлейкіну- 1β (IL- 1β) та IL-18. Численні дослідження надали докази того, що М-білки також сприяють колонізації хазяїна через адгезивну взаємодію з рецепторами епітеліальних клітин, такими як білок мембранного кофактора (MCP; також відомий як CD46) і глікани клітинної поверхні [49].

Нещодавно розроблено схему для фарингіту, викликаного GAS, який надає неперевершену можливість дослідити клітинні та гуморальні фактори, що обумовлюють ранню імунну відповідь людини на поверхневу інфекцію, викликану. Аналіз сироваток, зібраних у добровольців, показав, що рання системна відповідь характеризується підвищенням IFN γ , IL-6, CXCL10 та IL-1Ra вище вихідного рівня. Це було пов'язано з пропорційним підвищенням IL-1Ra, IL-6, IFN γ та IP-10 вище базового рівня в слині пацієнтів, у яких розвинувся фарингіт, що було менш вираженим у пацієнтів, які залишалися безсимптомними.

Підвищення рівня прозапальних цитокінів було пов'язане зі збільшенням кількості моноцитів і дендритних клітин, а також зі зниженням звичайних CD4⁺ Т-клітин (Т-фолікулярних хелперних клітин, Т-хелперних 17-клітин (Т-Н-17-клітин), Т-Н-1 клітин) і В-клітин у крові, а також підвищена експресія маркерів активації $\gamma\delta$ Т-клітинами. Швидке залучення Т-

фолікулярних хелперних клітин і В-клітин до місця інфекції узгоджується з висновком про те, що рецидивуючий тонзиліт є імуносприйнятливим захворюванням, пов'язаним з дефектною функцією Т-фолікулярних хелперних клітин і В-клітин [23].

Отже, перебіг стрептококової інфекції у дітей супроводжується вираженим лейкоцитозом за рахунок зростання кількості паличкоядерних нейтрофілів у крові.

Відомо, що β -гемолітичний стрептокок групи А виробляє еритрогенний токсин. Цей токсин отримав свою назву через здатність руйнувати клітини крові, особливо еритроцити, та утворювати «зони гемолізу» навколо колоній бактерій на кров'яному агаровому середовищі при бактеріологічному дослідженні. Еритрогенний токсин є одним з основних факторів патогенності бактерії, що впливають на розвиток симптомів скарлатини. Характеристики еритрогенного токсину:

- 1) пірогенність – здатний викликати підвищення температури тіла;
- 2) цитотоксичність – проявляє шкідливу дію на ендотелій капілярів, що призводить до розвитку гострої запальної реакції на шкірі та слизових оболонках;
- 3) порушення функції тканинних макрофагів – призводить до порушення регуляції імунної відповіді, збільшується продукція запальних медіаторів, що призводить до розвитку хронічних процесів та ускладнень.

Важливо відзначити, що інфікування стрептококами групи А не завжди викликає розвиток скарлатини. Ключову роль виникненні хвороби грає антитоксичний імунітет людини. При зниженні імунних сил організму розвивається скарлатина. У соматично здоровому організмі стрептококова інфекція проявляється у вигляді ангіни, фарингіту чи іншої запальної патології [50].

Нами відмічено, що у частини хворих дітей із стрептококовою інфекцією при аналізі показників сечі спостерігається поява еритроцитів (близько 30 клітин/мкл) у період 10 доби госпіталізації, що переважно пов'язано із дебю-

том важкості перебігу захворювання (рис. 2) та 7 клітин/мкл на 21 день (при нормі 1-3 кл/мкл).

Поява еритроцитів може проявлятися на всіх трьох фазах утворення сечі: під час фільтрація через клубочки; при реабсорбції в каналцях; за умов каналцевої секреції.

Еритроцити просочуються не тільки через нирковий бар'єр, але також можуть проникати через стінки судин сечовивідних шляхів. Тому підвищений вміст еритроцитів в сечі – це ознака ниркового ураження клубочкового апарату або механічного подразнення слизової оболонки сечовивідних шляхів, що вимагає лікування виявленої першопричини.

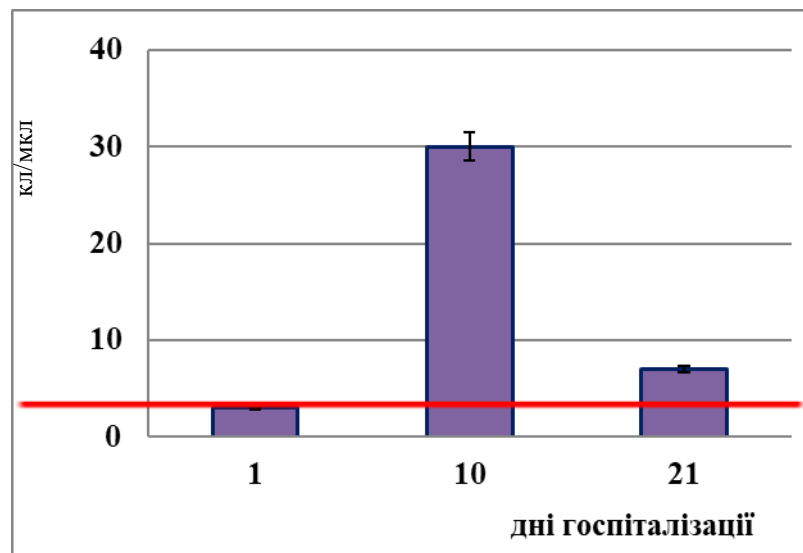


Рис. 3. Кількість еритроцитів у сечі дітей за наявності стрептококової інфекції

Як правило, це слід від бета-гемолітичного стрептококу групи А шкіри або інфекції верхніх дихальних шляхів. Існує латентний період від одного до трьох тижнів до появи нефритичного синдрому. За цих умов завжди присутня мікроскопічна або макроскопічна гематурія.

Постінфекційний гломерулонефрит є найчастішою причиною гломерулярних захворювань у дітей віком 5-15 років; рідше зустрічається в дітей віком < 2 років і в дорослих > 40 років.

Приблизно у 5–10% пацієнтів зі стрептококовим фарингітом та приблизно у 25% з імпетиго розвивається ГПН. Більшість випадків викликано нефритогенними штамами бета-гемолітичного стрептокока групи А, особливо типом 12 (збудником фарингіту) та типом 49 (збудником імпетиго). Латентний період зазвичай становить від 6 до 21 дня між інфікуванням та початком гломерулонефриту, проте латентний період може тривати й до 6 тижнів.

Механізм захворювання невідомий, але вважають, що мікробні антигени зв'язуються з гломерулярною базальною мембраною, і в першу чергу активують альтернативний шлях комплементу як безпосередньо, так і опосередковано через взаємодію з циркулюючими антитілами, викликаючи пошкодження гломерул, яке може бути осередковим або дифузним. Як альтернатива циркулюючий імунний комплекс може осідати на гломерулярній базальній мембрані.

Ці бактерії також мають бета-гемолітична активність через фермент під назвою стрептолізин, який викликає гемоліз, що означає лізис або руйнування еритроцитів (еритроцитів). В основному зустрічається у літніх людей старше 60 років і дітей від 5 до 12 років.

Симптоми варіюють від безсимптомної гематурії (близько 50% випадків) та помірної протеїнурії до сформованого нефриту з мікрогематурією або макрогематурією (бура сеча, кольори кока-коли, димчастого відтінку або червона кров у сечі), протеїнурією (іноді неолітичного рівня), артеріальною гіпертензією та нирковою недостатністю. Лихоманка не характерна і свідчить про персистуючу інфекцію [36].

Дослідники вважають, що нефрит після виявлення стрептококової причини скарлатини є «алергічної» реакцією на надходження бактерій. Хоча виявлені та охарактеризовані нефритогенні види стрептокока, послідовність реакцій, що супроводжується утворенням імунних депозитів і запалення в ниркових клубочках, до цього часу вивчена не повністю.

Ще одним симптомом гострого гломерулонефриту під час перебігу скарлатини є протеїнурія, яка може досягає нефротичного рівня ($> 3,5$ г/л).

Нами відмічено, що якщо в 1 день госпіталізації в сечі не виявлено слідів білка, то на 10 день захворювання рівень протеїну в сечі дітей із стрептококовою інфекцією досягав 1,8 г/л та залишався в межах 0,55 г/л і на 21 день госпіталізації (рис. 4).

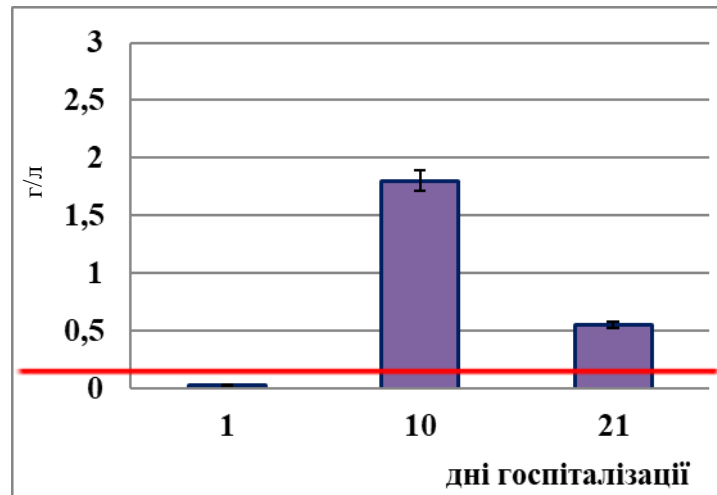


Рис. 4. Вміст білка у сечі дітей за наявності стрептококової інфекції

В літературі [51] відмічено, що протеїнурія – це процес, що характеризується підвищеною екскрецією із сечею альбуміну або інших вискодисперсних білків, зокрема, глобулінів. Слід відмітити, що за мірою збільшення протеїнурії може відбуватися зміна структурно-функціонального стану високоспеціалізованих клітин фільтраційної системи нирок – подоцитів. У них відбувається акумулюється значна кількість білка, який в надмірній кількості проявляє токсичний ефект. Виділення альбуміну з сечею (мікроальбумінурія) часто є результатом підвищеної втрати альбуміну з сироватки крові через ендотелій і приводить до системної ендотеліальної дисфункції.

Отже, інфікування дітей токсигенним штамом β -гемолітичного стрептококу з розгортанням клінічної картини скарлатини на 10-ту добу захворювання призводить до обтяження патологічного стану внаслідок виникнення гематурії та протеїнурії, що можна розглядати як діагностичні симптоми гострого постстрептокового гломерулонефриту.

Відомо, що в клініко-біохімічній практиці специфічним маркером функціональної здатності нирок виступає рівень креатиніну в сироватці крові та

його кліренс, який дає уявлення про фільтраційну здатність нирок, враховуючи той факт, що даний метаболіт не реабсорбується у проксимальних каналах.

Слід відмітити, що креатинін утворюється спонтанно шляхом незворотного дегідрування креатину. За фізіологічних умов рівень креатиніну в сироватці крові є відносно постійною величиною та залежить від м'язової маси. Креатинін присутній не лише в крові, але й виявляється у поті, жовчі, кишечнику, долає гематоенцефалічний бар'єр і з'являється в спинномозковій рідині. Зазначається, що «креатинін фільтрується через базальну мембрану клубочків і в нормі не реабсорбується в тубулярному відділі нефрона. В умовах підвищеної концентрації креатиніну в крові частину його активно екскретують клітини тубулярного епітелію. У нормі утворення креатиніну та його виведення еквівалентні» [52].

Аналізуючи показники біохімічного аналізу крові, нами відмічена тенденція зростання рівня креатиніну в сироватці крові дітей 10 добу захворювання, що незначно перевищує референтні значення норми й на 21 день госпіталізації (рис. 5, а). Латентний період між розвитком симптомів ураження нирок та інфекцією являє собою час, необхідний для формування імунного комплексу, відкладення в клубочках, де відбувається «запалення», і залежить від місця інфекції: від одного до трьох тижнів після фарингіту GAS і від трьох до шести тижнів після інфекції шкіри GAS.

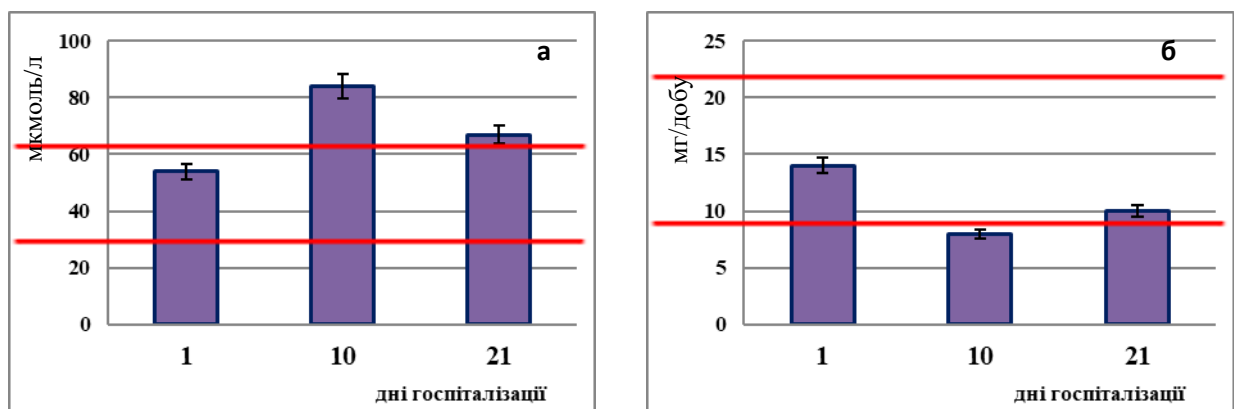


Рис. 5. Рівень креатиніну в сироватці крові (а) та сечі (б) дітей за наявності стрептококової інфекції

Креатинін – це фактично кінцевий продукт гідролізу креатинфосфату в м'язовій тканині. Даний метаболіт екскретується нирками з відносно постійною швидкістю. З сечі назад у кров креатинін практично не всмоктується, тому його рівень в сечі дозволяє оцінити фільтраційну здатність нирок. У нормі при збільшенні вмісту креатиніну в крові посилюється і його фільтрація в нирках [32].

З рисунку 5, б видно, що незначне зниженням екскреції даного метаболіту із сечею спостерігається на 10 день перебігу стрептококової інфекції.

Ознаки та симптоми можуть бути оманливими на початку першого зараження, оскільки вони поділяються на дві стадії: стадію ранніх симптомів і латентну стадію (у більшості пацієнтів симптоми протікають безсимптомно, але у них можуть розвинутися ознаки, що проявляються клінічно). Симптоми ГПГН починають з'являтися через один-три або один-шість тижнів. Початкові симптоми — це симптоми інфекції, викликані GAS, в інших органах або системах організму, таких як горло, вуха або шкіра. Ранніми симптомами до трьох-шести тижнів є біль у горлі, опухлі мигдалини, вкриті білим нальотом, лихоманка, головний біль, висип на шкірі та середній отит. «Ознаками» латентної стадії (прояви ГПГН) через два-шість тижнів є периферичні набряки, затримка води, гіпертензія та нефритичний синдром (виявляється при дослідженні сечі). Коли організм виробляє антитіла, і вони мігрують до клубочків, які інфіковані бактеріями, починається запалення через імунний комплекс і медіатори запалення. Потім виникає синдром, званий нефротичним синдромом, який складається з гематурії, протеїнурії та олігурії. Нефротичний синдром – це коли клубочки запалюються і функція фільтрації порушується через пошкодження епітеліальної клітини (подоцита), в результаті чого великі молекули, такі як еритроцити (гематурія) і білки (протеїнурія), починають фільтруватися через них. Ускладненням є зниження вироблення сечі нирками (олігурія або анурія) [53] .

У клініці проба Реберга дозволяє судити про клубочкову фільтрацію та каналцеву реабсорбцію в нирках. Дана проба ґрунтується на тому, що креатинін фільтрується тільки клубочками, практично не всмоктується та не секретується каналцями.

У нормі в дітей клубочкова фільтрація коливається від 80 до 140 мл/хв. За фізіологічних умов величини клубочкової фільтрації найнижчі вранці, підвищуються до максимальних величин в денний час і знову знижуються ввечері.

Швидкість клубочкової фільтрації – чутливий показник функціонального стану нирок. Зниження її спостерігається при гострих та хронічних гломерулонефритах, нефросклерозі, будучи одним із ранніх симптомів порушення функції нирок. Зниження КЛФ, як правило, настає значно раніше, ніж зниження концентраційної функції нирок та накопичення в крові азотистих шлаків. При первинних клубочкових ураженнях недостатність концентраційної функції нирок проявляється при різкому зниженні кислотно-основної рівноваги (приблизно 40-50%).

Нами зазначено, що перебіг стрептококової інфекції з розвитком скарлатини у дітей характеризувався зниження швидкості клубочкової фільтрації нирок в період 10 дня захворювання (рис. 6) та за умов відповідної терапії підвищувався до нижньої межі референтних значень норми на 21 день госпіталізації хворих.

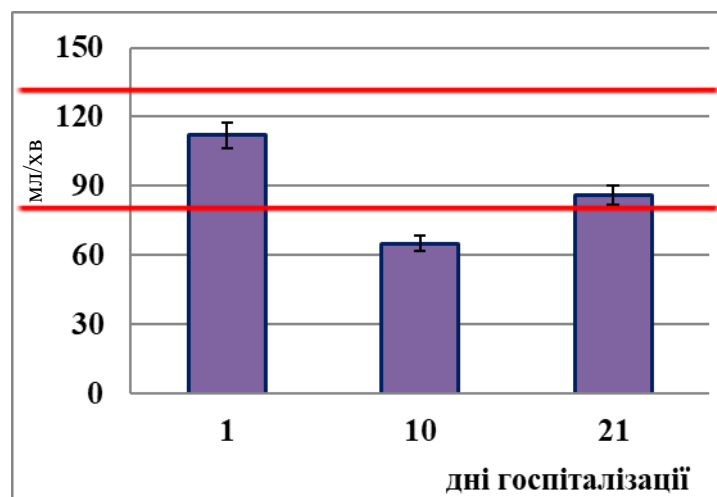


Рис. 6. Швидкість клубочкової фільтрації нирок і дітей за наявності стрептококової інфекції

ГПГН спричинюється захворюванням клубочкового імунного комплексу, яке викликається групою бактерій під назвою стрептококи групи А. Ці бактерії мають гемолітичну активність шляхом секреції ферменту під назвою стрептолізин. Фермент лізує еритроцити і викликає повний лізис клітини, що називається бета-гемолітичною активністю. Крім того, бактерії мають нефритогенні штами, які мають фактор вірулентності, що викликає патогенність, званий фактором вірулентності протеїну М, який дозволяє бактеріям протистояти та змушувати бактерії проходити через бар'єри та захист господаря. Інфекція бактеріями бета-гемолітичного стрептококу групи А (GABS) викликає реакцію гіперчутливості типу III, яка характеризується утворенням імунного комплексу антиген-антитіло, де антиген бактерій GAS зв'язується з антитілами, зазвичай IgG або IgM. Після цього імунний комплекс переноситься кров'ю в клубочок, де потрапляє в пастку. Зазвичай імунні комплекси затримуються в клубочках у базальній мембрані клубочків. Крім того, він може стати субендотеліальним у подоцитах, які є епітеліальними клітинами. Це відбувається, коли бактеріальні антигени спочатку потрапляють у клубочки, а потім антитіла зв'язуються з антигенами всередині самого клубочка.

Після відкладення в клубочках імунний комплекс викликає запалення та активацію з відкладенням комплементу C3, окислювача, протеаз і запальних цитокінів. Запалення пошкоджує клубочок і, зрештою, спричиняє непроникність стінки клубочка, що дозволить більшим молекулам рухатися крізь нефрон або фільтруватися в нього. Після втрати проникності клубочка більші молекули, такі як еритроцити, фільтруються всередину і з'являються в сечі. Крім того, білок міг рухатися через клубочок і накопичуватися в сечі. Тому сеча набуває колір, схожий на колу.

Крім того, постійне відкладення імуноопосередкованих комплексів призведе до проліферації мезангіальних клітин і інфільтрації лейкоцитів, що призводить до зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Знижена

ШКФ може призвести до порушення функції нирок, що проявляється у вигляді порушення електролітного балансу та кислотно-лужного балансу. Крім того, у пацієнтів можуть розвинутися ознаки нефритичного синдрому, такі як артеріальна гіпертензія та гіперволемія, що зрештою призводить до олігурії або анурії (ниркової недостатності) [53].

Отже, зниження виведення креатиніну з сечею та одночасне підвищення його концентрації в сироватці крові за умов перебігу стрептококової інфекції у дітей з одночасним зменшенням швидкості клубочкової фільтрації засвідчує зниження фільтраційної здатності нирок з характерними ознаками нефритичного синдрому як наслідок розвитку постінфекційного гломеруломефриту.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг стрептококової інфекції у дітей з наявною скарлатиною супроводжується вираженим лейкоцитозом за рахунок зростання кількості паличкоядерних нейтрофілів у крові.
2. Інфікування дітей токсигенним штамом β -гемолітичного стрептококу з розгортанням клінічної картини скарлатини на 10-ту добу захворювання призводить до обтяження патологічного стану внаслідок виникнення гематурії та протеїнурії, що можна розглядати як діагностичні симптоми гострого постстрептококового гломерулонефриту.
3. Зниження виведення креатиніну з сечею та одночасне підвищення його концентрації в сироватці крові за умов перебігу стрептококової інфекції у дітей з одночасним зменшенням швидкості клубочкової фільтрації засвідчує зниження фільтраційної здатності нирок з характерними ознаками нефротичного синдрому як наслідок розвитку постінфекційного гломеруломефриту