

Е. А. Булдык, А. Н. Шеремет, М. Д. Очеретний, Т. В. Позняк,
В. В. Комир, Е. М. Валькович, Н. Г. Волкова, В. А. Кепеть,
А. А. Ключарева, А. П. Кудин

ТЯЖЕЛЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска

Гнойносептические осложнения (ГСО) являются наиболее частыми осложнениями ветряной оспы (ВО) у детей. Ведущую роль в развитии ГСО играет Streptococcus pyogenes. Наиболее частый вариант ГСО — это воспалительный инфильтрат (целлюлит) подкожной жировой клетчатки. Абсцессы, аденофлегмона и некротизирующий фасциит встречаются значительно реже. Учитывая этиологию ГСО у детей на фоне ВО, стартовая этиотропная терапия должна включать сочетание цефтриаксона с клиндамицином. В комплексное лечение таких детей следует как можно раньше включать назначение внутривенного иммуноглобулина. Отсутствие четкого клинико-лабораторного эффекта от такой терапии свидетельствует о формировании гнойно-некротического воспаления. Это требует оперативного лечения, как правило, без необходимости замены антибактериальной терапии.

Ключевые слова: ветряная оспа, осложнения, дети, антибактериальная терапия, внутривенный иммуноглобулин.

E.A.Buldyk, A.N.Scheremet, M.D.Ocheretniy, T.V.Poznyak, V.V.Komir, E.M.Valkovich, N.G.Volkova, V.A.Kepet, A.A.Klyuchareva, A.P.Kudin

INVASIVE BACTERIAL COMPLICATIONS OF THE CHICKEN POX AT CHILDREN

Purulent complications (PC) are the most often complications of a chicken pox at children. The leading part in development PC plays Streptococcus pyogenes. The most often variant PC is cellulitis. Abscesses, adenoflegmona and necrotizing fasciitis meet much less often. Starting antibacterial therapy should include a combination ceftriaxone with clindamycin. It is necessary to include purpose of an intravenous immunoglobulin in complex treatment of such children as soon as possible. Absence of clinical and paraclinical effects from such therapy testifies to formation purulently-necrosis inflammations. It demands operative treatment, as a rule, without necessity of replacement of antibacterial therapy.

Key words: a chicken pox, complications, children, antibacterial therapy, an intravenous immunoglobulin.

Ветряная оспа (ВО) в странах, где не проводится плановая вакцинация против этого заболевания, является одной из наиболее распространенных воздушно-капельных инфекций, уступая только острым респираторным инфекциям (ОРИ). Несмотря на то, что современная вакцина против ВО существует с 1994 г., в РБ она пока не вошла в календарь обязательных прививок. Заболеваемость ВО в РБ в 2009-2010 г.г. составила 542,5 и 525,2 случая на 100 тыс населения, а среди детей – 2760,6 и 2672,7 случаев соответственно. Максимальный уровень заболеваемости, по известным причинам, приходится на возраст 3-6 лет, где он достигал в эти годы 8564,9 и 8237,9 случаев на 100 тыс детей соответствующего возраста [16].

В большинстве случаев у иммунокомпетентных людей ВО протекает в легкой или среднетяжелой форме и заканчивается выздоровлением. Однако примерно у 2-5% больных раз-

виваются осложнения [9, 43]. Наиболее частыми из них (исключая пиодермию) являются гнойно-септические осложнения (целлюлит, флегмона мягких тканей, синергидная гангрена, некротизирующий фасциит, сепсис и др.) и поражения нервной системы (мозжечковая атаксия, энцефалит и др.) [9, 12, 20, 28, 29, 43, 48]. Летальные исходы крайне редки и связаны, в первую очередь, с гнойно-септическими осложнениями (ГСО) (сепсис, синдром токсического шока, некротизирующий фасциит и др.) [29, 43, 48]. Причем часто тяжело течению ГСО и неблагоприятному исходу способствуют фоновые заболевания (ДЦП, миопатия и др.) [48]. Кроме того, интересными представляются данные о том, что применение при ВО нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофена) для снижения температуры, вероятно, повышает риск развития тяжелых бактериальных инфекций мягких тканей [18, 22]. Объясняют это противовоспалительным действием

и, в первую очередь, подавлением функциональной активности нейтрофилов. Поэтому при необходимости использования жаропонижающих препаратов рекомендуется назначать парацетамол, у которого нет подобных эффектов.

По данным ВОЗ (май 2010г.) смертность при ВО в разных странах составляет в среднем 0,5 на 1 миллион человек (с колебаниями от 0,016 в Великобритании, 0,039 в Японии, 0,148 в США до 0,765 в Финляндии, 1,592 в Панаме и 3,349 в Венесуэле).

Развитие ГСО при ВО обусловлено прежде всего β -гемолитическим стрептококком группы А (СГА) и *S.aureus*. Значительно реже в этот процесс вовлекаются другие микроорганизмы (грам-отрицательные энтеробактерии, анаэробные микробы – пептострептококки, бактериоды, превотелла и др.) [12, 20, 28, 29, 43, 48]. Причем тяжелые некротические воспалительные процессы в мягких тканях вызываются в основном СГА (*Streptococcus pyogenes*) [12, 29, 38, 41, 55].

Почему у некоторых иммунокомпетентных детей развиваются тяжелые, инвазивные формы бактериальных инфекций кожи и мягких тканей, остается неясным. Конечно, можно говорить о каких-то индивидуальных особенностях работы иммунной системы у таких детей. И, по-видимому, это будет справедливо, хотя и неконкретно. Но не менее значимыми, вероятно, являются особенности микроорганизма, послужившего причиной развития ГСО. Некоторые авторы выдвигают предположение об участии в развитии ГСО при ВО специфического штамма СГА [19], другие делают упор на способность СГА вырабатывать высоко активные токсины (прежде всего экзотоксины с свойством суперантигенов), действие которых и лежит в основе тяжелых ГСО [26]. Однако, с другой стороны, одинаковые штаммы СГА выделяются от больных с разными формами инфекции – от легких до инвазивных [21, 25, 27]. И здесь опять приходится говорить о неких индивидуальных особенностях организма ребенка, которые лежат в основе воспалительного ответа на внедрение возбудителя и которые, возможно, определяют исход взаимодействия макро- и микроорганизма.

Лечение детей с данной патологией, несмотря на наличие широкого спектра эффективных в отношении СГА антибиотиков (АБ) в первую очередь, β -лактамов, далеко не всегда представляется простой задачей. По каким-то причинам (здесь большое поле для фантазии и некоторые из возможных объяснений можно найти в обзорных статьях [3, 5, 7]) только адекватная антибактериальная терапия при тяжелых ГСО оказывается неэффективной и на определенном этапе развития патологического процесса происходит образование гнойного экссудата (изолированного или нет) и некроза мягких тканей, требующих оперативного вмешательства. Причем нередко возникает потребность в повторных операциях, т.к. сразу остановить инфекционное воспаление даже после удаления погибших тканей удается не всегда. (Возможно, одной из причин этого является то, что нет четкой видимой границы между здоровой и погибшими тканями [3]). Кроме того, у пациентов с инвазивными бактериальными инфекциями мягких тканей всегда существует угроза развития сепсиса и септического или токсического шока. Поэтому, на наш взгляд, являются обоснованными рекомендации по включению в лечение тяжелых ГСО у детей с ВО комбинированной антибактериальной терапии (АБТ) и препаратов внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) [3, 5, 12, 29, 43, 49].

Под комбинированной АБТ понимаем использование β -лактамов антибиотиков (обычно речь идет о больших дозах пенициллина) в сочетании с клиндамицином. Оказалось, что, несмотря на абсолютную чувствительность СГА к β -лактамам *in vitro*, при инвазивных формах стрептококковой инфекции чувствительность пиогенного стрептококка к пенициллину (и, вероятно, другим АБ этого класса) *in vivo* может снижаться, предположительно, из-за снижения образования пеницил-

лин-связывающих белков или вследствие их экранирования белками макроорганизма, которые стрептококк способен осаждавать на своей внешней мембране. Это связано со способностью консервативных фрагментов М-белка клеточной стенки стрептококка связываться с фибриногеном, фибронектином, Fc-концом IgG, что защищает возбудитель не только от АБ, но и от действия факторов врожденного иммунитета (фагоцитоза, действия системы комплемента) [3, 10].

Механизм антимикробного влияния клиндамицина на возбудитель не зависит от состояния пенициллин-связывающих белков. Этот антибиотик подавляет синтез белка в чувствительной к нему микробной клетке, поэтому он не только оказывает повреждающее действие на микроорганизм, но и способен ингибировать синтез различных белковых токсинов стрептококка, в первую очередь различных пирогенных экзотоксинов (обладающих свойствами суперантигенов) и М-белка (тормозящего фагоцитоз и комплемент-зависимый киллинг) [3, 5, 10, 49, 50]. Теоретически, вместо клиндамицина, по-видимому, могут быть использованы и другие антибиотики с аналогичным механизмом действия и той же точкой приложения (50S субъединицей рибосомальной РНК микробной клетки): линкомицин, макролиды, кетолиды [12, 13, 15]. Косвенно такая возможность подтверждается тем, что включение наряду с β -лактамами азитромицина в терапию другой стрептококковой инфекции (тяжелой внебольничной пневмококковой пневмонии) достоверно уменьшает вероятность летального исхода. Причем объясняют это не только противомикробным действием препарата, но и неантибиотическими эффектами азитромицина [4].

С другой стороны, назначение клиндамицина в качестве монотерапии тоже не является оправданным. Во-первых, существует определенный процент клиндамицин-резистентных штаммов СГА (в разных странах этот показатель различный). Во-вторых, на экспериментальной мышинной модели некротизирующего фасциита было показано, что применение одного клиндамицина дает достоверно худший результат, чем использование его в комбинации с пенициллином [40].

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) является одним из основных препаратов иммунокорректирующей терапии. В наше время существуют различные показания для его использования, но прежде всего это касается применения ВВИГ для лечения тяжелых инфекционных и иммунопатологических заболеваний, а также с заместительной целью при врожденном дефиците иммуноглобулинов [1, 8, 17]. Причем дозировки при различных патологических состояниях используются разные. У больных с врожденной недостаточностью иммуноглобулинов эмпирически подобранная доза (250-500 мг/кг) вводится каждые 3 недели под контролем уровня IgG в крови (более 5 г/л) [6]. В других случаях следует исходить из целей применения ВВИГ, эффекты которого зависят от дозы. Оказалось, что высокие дозы этого препарата (0,4-2,0 г/кг) обладают иммуносупрессивным и противовоспалительным действием, поэтому в таком режиме (с определенными нюансами) ВВИГ рекомендуют применять при иммуноопосредованных и аутоиммунных заболеваниях, а также в случаях патологически высокого системного воспаления (как, например, при септическом или токсическом шоке). По этим же соображениям назначать высокие дозы ВВИГ при инфекционных заболеваниях, вероятно, довольно рискованно, т.к. возможно усиление экспансии возбудителя в условиях подавления активности факторов врожденного и адаптивного иммунитета [6, 31, 33]. Поэтому для лечения тяжелой инфекционной патологии, по-видимому, целесообразно использовать относительно невысокие дозы препарата (разовая 0,2-0,4 г/кг, курсовая обычно до 1 г/кг), оказывающие замещающее действие и позволяющие уменьшить явления иммунного дистресса [1, 2, 6, 11, 17, 31, 33, 39, 46, 49, 51, 52, 53]. Хотя может оказаться, что и у таких пациентов так-

же лучше использовать высокие дозы ВВИГ, т.к. противовоспалительный эффект (наряду с антимикробным) при тяжелом синдроме системного воспалительного ответа (ССВО) может уменьшить степень выраженности воспаления. Последнее способно оказывать не только защитное действие, но и вызывать повреждения тканей как в очаге воспаления, так и вызывать развитие полиорганной недостаточности (ПОН) вследствие тяжелого системного воспаления, сопровождающегося ДВС-синдромом. По этой причине же в комплексное лечение ряда тяжелых инфекционных заболеваний (бактериальные менингиты, энцефалиты и др.) включают глюкокортикостероиды.

Во многих исследованиях убедительно показана эффективность ВВИГ при тяжелых бактериальных и вирусных инфекциях, сепсисе и септическом шоке [2, 11, 24, 37, 42, 45, 47, 54]. В первую очередь это касается препаратов ВВИГ, обогащенных IgM (Пентаглобин), хотя и стандартные препараты ВВИГ доказали свою эффективность [1, 2, 6, 11, 17, 34, 45, 54]. В этом плане не являются исключением и инвазивные формы СГА-инфекций. В уже ранее упоминавшейся экспериментальной работе по лечению некротизирующего фасциита у мышей, было показано, что эффективность одного клиндамицина достоверно ниже, чем применение его в комбинации с ВВИГ [40]. Использование ВВИГ в комплексной терапии инвазивных форм стрептококковых инфекций у людей рекомендуется многими авторами [3, 5, 12, 23, 29, 32, 35, 43, 49]. Положительный эффект от его применения связывают не только с опсонизирующим эффектом и способностью активировать комплемент-зависимый киллинг, но и с наличием в препаратах ВВИГ нейтрализующих антител к различным факторам патогенности СГА (в первую очередь, к экзотоксинам). Это подавляет неконтролируемый выброс различных цитокинов (в первую очередь, лимфокинов) и провоспалительных цитокинов), снижая тем самым степень выраженности как местного воспаления, так и системного воспалительного ответа. Последний, как известно, лежит в основе развития септического шока. Поэтому своевременное применение ВВИГ уменьшает вероятность развития этого тяжелого осложнения [3, 6, 23, 29, 30, 35, 49]. Кроме того, ВВИГ оказывает иммуномодулирующий эффект за счет содержания естественных нейтрализующих антител к цитокинам и к цитокиновым рецепторам [6, 44], способности регулировать продукцию цитокинов и других биологически активных веществ путем непосредственного влияния на моноклеарные клетки [1, 6, 44], за счет содержащихся в препарате иммунорегуляторных молекул [6, 36] и т.д.

Целью нашего исследования являлась описание клинико-лабораторных особенностей ГСО у госпитализированных детей с ВО и оценка эффективности проведенной терапии.

Материал и методы

В представленной работе проанализированы клинические и параклинические данные детей с ГСО, находившихся на лечении в Детской инфекционной клинической больнице г. Минска (ДИКБ) с 2006г. по июль 2011г. В таблице представлены наиболее частые осложнения ВО у госпитализированных детей за этот период.

Тяжелые ГСО за указанный период времени отмечались

Таблица 1. Осложнения ВО у госпитализированных детей за 2006-июль 2011гг.

Период	Без осложнений	ПВЭ	ГСО	Пневмония	Всего
2006г.	178	0	0	0	178
2007г.	189	1	0	1	191
2008г.	149	1	4	0	150
2009г.	128	1	0	0	130
2010г.	117	4	9	0	128
2011г. (по июль)	118	2	11	1	131
всего	879	9	24	2	908

у 24 детей, 13 мальчиков и 11 девочек, в возрасте от 7 месяцев до 7 лет (средний возраст составил $2,6 \pm 0,4$ года). В большинстве случаев регистрировался воспалительный инфильтрат (целлюлит) подкожной жировой клетчатки (у 19 пациентов или 79,2%). Абсцессы отмечались у 2 детей (8,3%), аденофлегмона – у 1 (4,2%) и некротизирующий фасциит был выставлен у 2 детей (8,3%). Локализация поражений была различной и часто-сочетанная: разные отделы туловища – у 11 детей (45,8%), конечностей – у 8 (33,3%), головы и шеи – у 6 (25%) и отдельно периорбитальной области – у 5 (20,8%). Кроме того, у 3 детей (12,5%) на фоне целлюлита развивалась клиника экстрабукаральной формы скарлатины. Из сопутствующих заболеваний следует отметить atopический дерматит (у 5 детей), который, наряду с ВО, увеличивает вероятность бактериального инфицирования кожи и подкожной клетчатки за счет усиления кожного зуда и частого присутствия на коже у этих детей потенциально опасной микрофлоры (золотистый стафилококк, грибы и др.).

У пациентов оценивались анамнестические данные, жалобы, объективное состояние. Обследование детей включало общеклинические методы (общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи, биохимический анализ крови), определение антистрептолизина-О (АСЛ-О) как серологического маркера СГА-инфекции, посевы по стандартным методикам содержимого ран после вскрытия гнойных очагов в мягких тканях пораженных областей. Все дети консультированы хирургами, которыми, при необходимости, и проводилось оперативное лечение (как в условиях ДИКБ, так и после перевода в специализированный стационар).

Обработка полученных данных производилась на компьютере с использованием стандартного пакета программ статистического анализа Windows 2000 Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Пациенты поступали в клинику на 1-7 сутки ВО (в среднем на $4,3 \pm 0,3$ день). Начало ГСО отмечалось с 3-го по 8-й день ВО (в среднем на $4,6 \pm 0,3$ сутки), т.е. фактически большинство детей госпитализировались из-за развития этих осложнений. Здесь, по-видимому, будет уместным сказать о том, что заметить появление первых местных признаков целлюлита у детей с ВО бывает сложно из-за чрезмерного увлечения некоторыми родителями использованием анилиновых красителей (обычно «зеленки») для обработки элементов сыпи. Не говоря здесь о целесообразности такой терапии (за рубежом от подобного лечения давно отказались в пользу общих гигиенических процедур), хочется обратить внимание врачей (а через них – родителей больного ребенка) на то, что применение такого метода лечения должно быть аккуратным и касаться только самих элементов сыпи, а не всей поверхности кожи. (Нередко больной ребенок выглядит так, как будто его покрасили кисточкой).

Нельзя не сказать и о том, что у половины пациентов ГСО развились за 1-3 дня до или в день поступления в стационар, а у второй половины – уже в больнице. Это означает, что ребенок с ВО, находясь под наблюдением не только родителей, но и медицинского персонала, имеет примерно те же шансы по формированию ГСО, что и при лечении в домашних условиях. Одной из причин этого, возможно – основной, является то, что гнойное воспаление мягких тканей у таких пациентов развивается с большой скоростью (порой молниеносно), проходя так называемую «точку возврата» (когда процесс еще обратим) в течение суток. Поэтому так важно назначать адекватную этиотропную и патогенетическую терапию в первые сутки от начала ГСО. Потом процесс протекает с явлениями некроза и гнойного расплавления пораженных тканей, что требует обязательного оперативного вмешательства.

Продолжительность пребывания в ДИКБ (исключая детей, переведенных в хирургические стационары) составила $11,9 \pm 0,9$ суток (с колебаниями от 5 до 17 дней).

У всех пациентов отмечались признаки ССВО. Максимальная температура составляла $39,2 \pm 0,15^\circ\text{C}$ (с колебаниями от $37,5$ до $40,4^\circ\text{C}$). Лихорадка сохранялась в течение $3,6 \pm 0,5$ суток (от 0 до 9 дней). В ОАК отмечался лейкоцитоз (в течение $4,3 \pm 0,8$ суток), сдвиг лейкоцитограммы влево (молодые формы нейтрофилов максимально составили $20,6 \pm 3,3\%$) в течение $4,0 \pm 0,9$ дней. У 3 больных ($12,5\%$) сдвига лейкоцитограммы не было. СОЭ повышалась до $35,8 \pm 3,4$ мм/ч. Токсигенная зернистость нейтрофилов (на + или ++) зафиксирована у 7 детей ($29,2\%$). В БАК регистрировались маркеры острофазового ответа: повышение уровня СРБ ($94,6 \pm 19,7$ мг/л) и снижение концентрации сывороточного железа ($3,8 \pm 0,7$ мкг/л). У некоторых детей отмечалось увеличение содержания трансаминаз: АлАТ (до 220 ЕД/л) у 8 пациентов ($33,3\%$) и АсАТ (до 210 ЕД/л) у 14 ($58,3\%$). Это увеличение, вероятно, определяется не поражением того или иного органа, а связано синдромом метаболических нарушений и является адаптивной ферментемией [14]. В среднем содержание трансаминаз составило $51,2 \pm 11,1$ ЕД/л и $87,3 \pm 13,2$ ЕД/л соответственно.

Серологическое обследование на СГА-инфекцию проводилось у 17 пациентов ($70,8\%$). Повышение уровня АСЛ-О отмечалось у 8 из 17 обследованных детей ($47,1\%$) и у 3 из них из очага воспаления был выделен СГА. Еще у 1 больного пиогенный стрептококк был выделен из раневого содержимого, но содержание АСЛ-О у него не увеличивалось. Вероятно, это связано с особенностями иммунного ответа у конкретного ребенка. Таким образом, участие СГА в развитии ГСО у наших пациентов доказано у $52,9\%$ обследованных детей. У 6 пациентов исследование АСЛ-О проводилось до 5-го дня целлюлита, что не позволяет говорить об участии или неучастии СГА в развитии ГСО у этих детей.

И только у 2 из 17 обследованных больных ($11,8\%$) уровень АСЛ-О после 7 дня развития воспалительного инфильтрата не повышался. Кроме того, у 3 пациентов с доказанной СГА-инфекцией была выявлена сопутствующая инфекция: у 2 детей - *S.aureus* (выделен с кожи над воспалительным инфильтратом, а не из раневого содержимого) и у 1 пациента - *Aerococcus viridans*.

Полученные данные подтверждают ведущую роль *Streptococcus pyogenes* в развитии тяжелых ГСО у детей с ВО, что должно определять тактику этиотропной терапии таких пациентов. Кроме того, анализируя частоту развития ГСО в течение последних 5 лет (табл.), четко видно увеличение данной патологии в последние 2 года, а точнее – с осени 2010 года. Оказалось, что с октября 2010 г. по июнь (включительно) 2011 г. в ДИКБ с данной патологией проходило лечение 17 человек (или $70,8\%$ всех случаев ГСО, зарегистрированных за отчетный период в нашем регионе). Данный факт наводит на мысль о том, что у нас, вероятно, стал циркулировать новый, высокопатогенный серотип СГА. Поэтому мы согласны с мнением авторов, считающих, что развитие тяжелых ГСО на фоне ВО во многом определяется патогенными свойствами *Streptococcus pyogenes* [19, 26]. К сожалению, в нашем исследовании не удалось провести серотипирование и оценку патогенности выделенных возбудителей.

Стартовая этиотропная терапия, за одним исключением, включала назначение β -лактамов АБ в виде монотерапии или в комбинации с препаратами других групп (клиндамицином, амикацином, метронидазолом, ванкомицином или мидекамицином). Из β -лактамов наиболее часто применялся цефтриаксон (один или с клиндамицином, амикацином и/или метронидазолом): у 14 пациентов ($58,3\%$). Кроме него использовались карбапенемы (меропенем у 2 детей, имипенем – у 2 и эртапенем – у 1 в сочетании с ванкомицином (у

4), метронидазолом (у 3) и мидекамицином (у 1)), амоксициллин (у 2), амоксиклав (у 1) и цефотаксим (у 1). В одном случае лечение проводили клиндамицином с амикацином.

Формально, замена стартовой АБТ проводилась у 11 пациентов (а у одного ребенка потребовалась повторная смена этиотропного лечения). Однако в большинстве случаев смена АБТ происходила на 2-е сутки госпитализации и не была связана с неэффективностью терапии. У 7 больных назначали превентивную эскалацию этиотропного лечения за счет добавления к цефтриаксону клиндамицина (из тех соображений, о которых говорилось выше). В последующем проводилась деэскалация АБТ путем отмены одного из АБ спустя 3-7 дней лечения на основании клинических и лабораторных признаков эффективности терапии и купирования воспаления. Это же касается и деэскалации у больных, которым изначально назначалась комбинированная АБТ. У 2 пациентов замена АБТ на более агрессивную проводилась из-за подозрений на смешанную инфекцию (с участием стафилококка и/или анаэробов) вследствие тяжести местных изменений в очагах поражения и наличия нескольких таких очагов. (При этом у одного из этих пациентов, несмотря на внешние признаки газовой гангрены, из очага воспаления был выделен пиогенный стрептококк, т.е. ребенок переносил классический некротизирующий фасциит).

Еще в 2 случаях замена АБТ производилась с целью деэскалации: у одного пациента цефотаксим + амикацин поменяли на цефтриаксон, а у второго – меропенем + ванкомицин через день заменили на амоксиклав + клиндамицин.

Самой популярной схемой АБТ была комбинация цефтриаксона с клиндамицином: она использовалась у 14 пациентов ($58,3$). Только у 2 из них ($14,3\%$) она оказалась неэффективной и потребовала замены цефтриаксона на карбопенемы. Причиной неэффективности может быть как участие в патологическом процессе нечувствительной к этим АБ микробов (напр., грамм-отрицательных бактерий или метициллин-резистентных стафилококков), так и неадекватная хирургическая санация очага поражения.

В тех случаях, когда был получен эффект от проводимой этиотропной терапии, цефтриаксон применялся в течение $8,0 \pm 1,1$ суток (в дозе $95,3 \pm 1,1$ мг/кг/сут), клиндамицин – в течение $8,1 \pm 1,0$ день ($36,0 \pm 1,6$ мг/кг/сут), карбопенемы – в течение $7,6 \pm 1,2$ дня (в соответствующих дозах).

Фактически, смена АБТ по клинко-лабораторным показаниям (сохранение или возвращение признаков ССВО, отсутствие динамики со стороны местного воспалительного процесса, несмотря на проводимое комплексное лечение: АБТ, оперативное вмешательство, применение ВВИГ) была необходима у 2 больных ($8,3\%$), причем в 1 случае этиотропную терапию меняли дважды. У 1 пациента в паре цефтриаксон + клиндамицин первый заменили на меропенем и еще у 1 – цефтриаксон + амикацин + метронидазол заменили на меропенем + ванкомицин + метронидазол, а затем эту комбинацию – на линезолид + клиндамицин + амикацин. (В последнем случае у больного из раневого содержимого была выделена смешанная инфекция: СГА в сочетании с *Aerococcus viridans*).

Таким образом, учитывая ведущую роль *Streptococcus pyogenes* в развитии ГСО у детей на фоне ВО, в перспективе следует иметь в виду, что стартовая этиотропная терапия у таких пациентов должна включать сочетание цефтриаксона с клиндамицином (или равноценную им замену, напр. – другие β -лактамы в комбинации с макролидами или линкомицином). Отсутствие четкого эффекта от такой комбинации следует, в первую очередь, рассматривать как признак формирования гнойного воспаления (отграниченного или нет) с некрозом мягких тканей. Это требует оперативного лечения, как правило, без замены АБТ.

Учитывая характер заболевания, все дети консультирова-

лись у хирургов, которые определяли необходимость оперативного вмешательства. Хирургическое лечение (в ряде случаев повторное) потребовалось 14 пациентам (58,3%). В ДИКБ пролечились до выздоровления 6 прооперированных детей, а 8 – долечивались в хирургических стационарах. Хочется отметить, что 3 из 8 переведенных детей не нуждались в дополнительной операции и коррекции этиотропного лечения, а их перевод был связан с окончанием сроков изоляции и необходимостью продолжения местного лечения послеоперационных ран.

Из 2 детей обоснованно потребовавших смены АБТ, один пациент прооперирован 2 раза в ДИКБ, а затем – еще раз после перевода в специализированный стационар. Критерии, которые позволяли заподозрить неполный эффект от оперативного лечения, были теми же, что и для замены АБТ.

У 9 пациентов достаточным оказалось 1 оперативное вмешательство, у 3 больных – 2, а 2 пациента потребовали проведения 3 операций. Таким образом, в повторных операциях нуждались 5 из 14 прооперированных детей (35,7%). Причиной этого, как уже говорилось, может быть, вероятно, смешанная или не-СГА этиология заболевания (это те 2 ребенка, у которых смена АБТ была обоснована). Но у остальных пациентов возможной причиной повторных оперативных вмешательств могли оказаться макроскопические особенности воспаления в очаге поражения, которые заставляли хирургов, по понятным причинам, делать более щадящие операции, чем требовалось. Дело в том, что некротизирующий фасциит стрептококковой этиологии отличается от фасциитов другой этиологии наличием прозрачного серозного экссудата в пораженных тканях, отсутствием запаха; пораженная фасция белесоватого цвета, дряблая, без видимого гнойного расплавления и **с незаметным переходом в здоровую ткань** [3].

В комплексное лечение детей с ВО, осложнившуюся тяжелыми ГСО, включалась также иммунозаместительная терапия в виде применения ВВИГ. Последний применялся у 19 детей в виде стандартных препаратов для внутривенного введения («Пентаглобин» не использовался) в дозе от 156,3 до 312,5 мг/кг на одно введение (в среднем $247,3 \pm 11,7$ мг/кг) ежедневно или через день с кратностью применения от 1 до 4 (в среднем $1,6 \pm 0,2$).

Для оценки эффективности ВВИГ все дети были разбиты на две группы: получавшие (1-я группа) и не получавшие препарат (2-я группа), наряду с АБТ, симптоматической терапией и хирургическим лечением (по показаниям). Дети обеих групп были сравнимы по полу и возрасту, поступали в стационар (на $4,2 \pm 1,4$ и $5,0 \pm 0,7$ день ВО) и ГСО у них развивались (на $4,6 \pm 0,8$ и $4,6 \pm 0,3$ день ВО соответственно) примерно в одни сроки. Показатели ССВО (высота и продолжительность лихорадки, степень и длительность сохранения лейкоцитоза и сдвига лейкоцитограммы влево, уровень СОЭ, СРБ, сывороточного железа) достоверно не отличались у пациентов этих групп.

У детей 1-й группы в 10 случаях из 19 удалось обойтись без операции (52,6%). Причем, у 4 пациентов этой группы развитие ГСО отмечалось до госпитализации, что повышает вероятность недостаточного эффекта от АБТ и иммунозаместительной терапии. Однако только 1 из этих 4 детей был в последующем прооперирован, а остальные поправились на консервативном лечении. Во 2-й группе доля пациентов без хирургического вмешательства была заметно ниже (20%). Правда, следует сказать, что повторные операции требовались только у детей 1-й группы. Это может быть связано с тем, что тяжесть патологического процесса у них изначально расценивалась как более высокая, поэтому им назначалась более активная терапия.

Эффект от ВВИГ отсутствовал у 2 из 19 пациентов, которым назначался ВВИГ (у одного однократно, у второго дву-

кратно). У остальных 17 детей (89,5%) отмечался частичный или полный ответ на применение препарата. Полный эффект заключался в снижении признаков ССВО вплоть до их купирования, уменьшение размеров воспалительного инфильтрата и его постепенное разрешение без оперативного вмешательства. Такого эффекта удавалось добиться при раннем применении ВВИГ (на 1-е и иногда 2-е сутки ГСО).

Частичный эффект включал в себя временное (на 12-24 часа) снижение выраженности ССВО, уменьшение признаков интоксикации, улучшение аппетита, поведения и т.д. А затем вновь возвращалась интоксикация и симптоматика системного воспаления. Это служило критерием формирования гнойно-некротического воспаления и являлось показанием для хирургического вмешательства. У 2 детей на фоне применения ВВИГ отмечалось полное купирование ССВО, улучшение общего состояния, нормализация самочувствия и уменьшение размеров местного очага поражения, но при этом у них сформировался абсцесс, что потребовало его последующего вскрытия и дренирования. После этого наступало полное выздоровление.

К пациентам с частичным эффектом мы отнесли также 3 больных, которым ВВИГ назначался после (или до и после) операции в качестве иммунозаместительной и иммуномодулирующей терапии (хотя правильнее было бы в этом случае говорить о полном эффекте). У них после хирургического санации очага воспаления отмечался четкий положительный эффект и постепенное выздоровление без дополнительной коррекции лечения. При этом сроки назначения ВВИГ не имеют значения, а привязываются к моменту проведения операции (желательно, до и после).

Перспективным может оказаться использование ВВИГ в более высоких дозах, чем в данном исследовании. Учитывая способность высоких доз ВВИГ оказывать противовоспалительное действие (сохраняя при этом антимикробный и антитоксический), назначение препарата в разовой дозе 400-600 мг/кг (а, возможно, и больше) может позволить уменьшить степень выраженности как местного, так и системного воспаления без ущерба для АБТ. Не исключено, что назначение ВВИГ в указанных дозах в ранние сроки ГСО позволит уменьшить вероятность развития состояний, требующих оперативного вмешательства. Эффективность высоких доз ВВИГ (1-2 г/кг, однократно) уже показана у пациентов с инвазивными формами стрептококковой инфекции, осложненными токсическим шоком [23, 35].

Таким образом, ГСО являются наиболее частыми осложнениями ВО у детей. Гнойное воспаление мягких тканей у таких пациентов развивается быстро (порой молниеносно), в течение 1-2 суток проходя так называемую «точку возврата» (когда процесс еще обратим). Поэтому так важно назначать адекватную этиотропную и патогенетическую терапию в первые сутки от начала ГСО. Заподозрить развитие таких осложнений можно по сохранению более 3-4 суток лихорадки, интоксикации и других признаков системного воспаления (или их возврату после «светлого промежутка»).

Заметить появление первых местных признаков целлюлита у детей с ВО бывает сложно из-за использования анилиновых красителей (обычно «зеленки») для обработки элементов сыпи. Если такой метод применяется, обработка должна затрагивать только сами элементы сыпи, а не всю поверхность кожи.

Полученные данные подтверждают ведущую роль *Streptococcus pyogenes* в развитии тяжелых ГСО у детей с ВО. С большой вероятностью в нашем регионе стал циркулировать новый, высокопатогенный серотип СГА (или несколько серотипов). Учитывая ведущую роль *Streptococcus pyogenes* в развитии ГСО у детей на фоне ВО, стартовая этиотропная терапия у таких пациентов должна включать сочетание цефтриаксона с клиндамицином (или равноцен-

ную им замену, напр. – ригам – β -лактамы в комбинации с макролидами или линкомицином). Отсутствие четкого клинико-лабораторного эффекта от такой комбинации (особенно в сочетании с введением ВВИГ) следует, в первую очередь, рассматривать как признак формирования гнойного воспаления (ограниченного или нет) с некрозом мягких тканей. Это требует оперативного лечения, как правило, без необходимости замены АБТ.

При проведении хирургического лечения следует помнить, что некротизирующий фасциит стрептококковой этиологии отличается от фасциитов другой этиологии наличием прозрачного серозного экссудата в пораженных тканях, отсутствием запаха; пораженная фасция белесоватого цвета, дряблая, без видимого гнойного расшлывания и с **незаметным** переходом в здоровую ткань.

Назначение ВВИГ в большинстве случаев (89,5%) дает частичный или полный эффект: снижение признаков ССВО вплоть до их купирования, уменьшение размеров воспалительного инфильтрата и его постепенное разрешение (нередко без оперативного вмешательства). Наилучшего эффекта следует ожидать при раннем применении ВВИГ (на 1-е и иногда 2-е сутки ГСО).

Литература

1. Аверченков, В. М. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения / В. М. Аверченков, И. С. Палагин // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2004. № 6. С. 273 – 281.
2. Белобородова, Н. В. Эффективность иммуноглобулинов для внутривенного введения при бактериальных инфекциях / Н. В. Белобородова, Д. А. Попов // *Анестезиология и реаниматология.* 2006. № 6. С. 72 – 76.
3. Брико, Н. И. Инвазивная стрептококковая (группы А) инфекция: взгляд на проблему / Н. И. Брико, Н. А. Малышев, В. И. Покровский // *Тер. архив.* 2005. № 11. С. 10 – 14.
4. Гучев, И. А. Современные принципы ведения внебольничной пневмонии. Взгляд североамериканских экспертов / И. А. Гучев, Е. В. Мелехина // *Лечащий врач.* 2008. № 8. С. 24 – 28.
5. Данилова, Т. А. Инвазивная инфекция, вызываемая стрептококками группы А, и синдром стрептококкового токсического шока / Т. А. Данилова // *Журн. микробиол.* 2001. № 3. С. 99 – 105.
6. Донюш, Е. К. Использование внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике / Е. К. Донюш // *Вопросы современной педиатрии.* 2011. № 2. С. 49 – 63.
7. Инвазивная стрептококковая инфекция: факты и гипотезы / О. А. Кондракова [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 1999. № 5. С. 4 – 7.
8. Мартин, Т. Д. Вопросы применения вводимого внутривенно иммуноглобулина / Т. Д. Мартин // *Тер. архив.* 1996. № 10. С. 83 – 88.
9. Матвеев, В. А. Инфекция, вызываемая varicella-zoster вирусом: учеб.-метод. пособие / В. А. Матвеев, В. В. Шевцова. Минск, 2009. 32 с.
10. Маянский, А. Н. Стрептококки: микробиология и патология / А. Н. Маянский // *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2010. № 1. С. 9 – 19.
11. Нестеренко, А. Н. Внутривенные иммуноглобулины в неотложной терапии септического шока: клинко-патоморфологическое обоснование целесообразности применения / А. Н. Нестеренко // *ARS Medica.* 2010. № 14. С. 84 – 93.
12. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / под ред. Л. С. Стречунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. С. 101 – 112, 244 – 245.
13. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Вып. 9. ООО «РЛС-2002». 1504 с.
14. Рослий, И. М. Принципы оценки энзимологических показателей крови при инфекционной патологии (IV сообщение). Об информативной ценности кардиоспецифичных ферментов на примере инфекционного мононуклеоза / И. М. Рослий, С. В. Абрамов, Т. К. Кускова // *Инфекционные болезни.* 2004. № 4. С. 13 – 16.
15. Синопальников, А. И. Макролиды: современная концепция применения / А. И. Синопальников, И. А. Гучев // *Русский медицинский журнал.* 2003. № 2. С. 88 – 93.
16. *Статистический сборник «Здравоохранение Беларуси».*

Ежегодник. 2009 – 2010 гг.

17. *Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии* / А. Г. Антонов [и др.] // *Вопросы практической педиатрии.* 2007. № 2. С. 56 – 64.
18. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella / D. M. Zerr [et al.] // *Pediatrics.* 1999. Vol. 103. P. 783 – 790.
19. An outbreak of invasive group A streptococcal disease associated with high carriage rates of the invasive clone among school-aged children / F. R. Cockerill [et al.] // *JAMA.* 1997. Vol. 277. P. 38 – 43.
20. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? / F. Dubos [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* 2008. Vol. 88. P. 26 – 30.
21. Bisno, A. L. Streptococcal infections of skin and soft tissues / A. L. Bisno, D. L. Stevens // *New Engl. J. Med.* 1999. Vol. 334. P. 240 – 245.
22. Choo, P. W. Ibuprofen and skin and soft tissue superinfections in children with varicella / P. W. Choo, J. G. Donahue, R. Platt // *Ann. Epidemiol.* 1997. Vol. 7. P. 440 – 445.
23. Clinical usefulness of intravenous human immunoglobulins in invasive group A streptococcal infections: case report and review / F. Lamothe [et al.] // *Clin. Inf. Dis.* 1995. Vol. 21. P. 1469 – 1470.
24. Early use of immunoglobulin in septic shock / I. C. Cavazzuti [et al.] // *Crit. Care.* 2010. № 14 (Suppl 1). P. 25.
25. Epidemiological and clinical aspects of invasive group A streptococcal infections and streptococcal toxic shock syndrome / B. K. G. Eriksson [et al.] // *Clin. Inf. Dis.* 1998. Vol. 27. P. 1428 – 1436.
26. Evidence for superantigen involvement in severe group A streptococcal tissue infections / A. Norrby-Teglund [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2001. Vol. 184. P. 853 – 860.
27. Evidence for the presence of streptococcal-superantigen neutralizing antibodies in normal polyspecific immunoglobulin G / A. Norrby-Teglund [et al.] // *Infect. Immunity.* 1996. Vol. 64. P. 5395 – 5398.
28. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases / ed. by R. D. Feigin [et al.]; 6-th ed. 2009. Vol. 2. P. 2077 – 2088.
29. Gnann, J. W. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications / J. W. Gnann // *J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 186 (Suppl 1). S. 91 – 98.
30. Inhibition of bacterial superantigens by peptides and antibodies / K. Visvanathan [et al.] // *Infect. Immunity.* 2001. Vol. 69. P. 875 – 884.
31. Intravenous immune globulin impairs anti-bacterial defences of a cyclophosphamide-treated host / A. S. Cross [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* 1989. Vol. 76. P. 159 – 164.
32. Intravenous immunoglobulin as adjunctive treatment for streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis: case report and review / M. J. Cawley [et al.] // *Pharmacotherapy.* 1999. Vol. 19. P. 1094 – 1098.
33. Intravenous immunoglobulin for infectious diseases: tailor-made or universal? / J. Bayry [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 188, issue 10. P. 1610.
34. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock / M. M. Alejandra [et al.] // *The Cochrane Library.* 2002; issue 1.
35. Intravenous immunoglobulin therapy for toxic shock syndrome / W. Barry [et al.] // *JAMA.* 1992. Vol. 267. P. 3315 – 3316.
36. Intravenous immunoglobulins and transforming growth factor β / J. Kekow [et al.] // *Lancet.* 1998. Vol. 351. P. 184 – 185.
37. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration in sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit / A. El-Nawawy [et al.] // *J. Trop. Pediatr.* 2005. Vol. 51. P. 271 – 278.
38. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection / K.B. Laupland [et al.] // *Pediatrics.* 2000. Vol. 105. E60.
39. IVIG reduced vascular oxidative stress in patients with Kawasaki disease / S. Takatsuki [et al.] // *Circ. J.* 2009. Vol. 73, № 7. P. 1315 – 1318.
40. Lack of benefit of intravenous immune globulin in a murine model of group A streptococcal necrotizing fasciitis / R. Patel [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2000. Vol. 181, № 1. P. 230 – 234.
41. Leitch, H. A. Necrotizing fasciitis secondary to group A streptococcus. Morbidity and mortality still high / H. A. Leitch, A. Palepu, C. M. Fernandes // *Can. Fam. Physician.* 2000. Vol. 46. P. 1460 – 1466.
42. Meta-analysis intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis / A. F. Turgeon [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. P. 193 – 203.
43. *Nelson textbook of pediatrics* / ed. by R. M. Kliegman [et al.]; 18-th ed. 2008. P. 1135 – 1145, 1366 – 1372.
44. Pooled human IgG modulates cytokine production in lymphocytes and monocytes / U. Andersson [et al.] // *Immunol. Rev.* 1994. Vol. 139. P. 21 – 42.

45. *Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins* / G. Liembruno [et al.] // *Blood Transfus.* 2009. № 7. P. 216 – 234.

46. *Rowley, A. H.* Pathogenesis and management of Kawasaki disease / A. H. Rowley, S. T. Shulman // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2010. Vol. 8, № 2. P. 197 – 203.

47. *Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy* / U. Katz [et al.] // *Autoimmun. Rev.* 2007. № 6. P. 257 – 259.

48. *Severe complications of chickenpox in hospitalized children in the UK and Ireland* / J. C. Cameron [et al.] // *Arch. Dis. Child.* 2007. Vol. 92, № 12. P. 1062 – 1066.

49. *Severe invasive group A streptococcal infections: a subject review* / American academy of pediatrics. Committee on infectious diseases // *Pediatrics.* 1998. Vol. 101, № 1. P. 136 – 140.

50. *Stevens, D. L.* Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment / D. L. Stevens // *EID.* 1995. Vol. 1, № 3. P. 1 – 20.

51. *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: efficacy of intravenous immunoglobulin and a review of treatment options* / L. Teo [et al.] // *Singapore Med. J.* 2009. Vol. 50, № 1. P. 29 – 33.

52. *Treatment of Kawasaki disease with a moderate dose (1 g/kg) of intravenous immunoglobulin* / P. Khowsathit [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* 2002. Vol. 85 (Suppl. 4): S 1121 – 1126.

53. *Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006* / M. B. Son [et al.] // *Pediatrics.* 2009. Vol. 124, № 1. P. 1 – 8.

54. *Use polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock* / K. G. Kreymann [et al.] // *Crit. Care Med.* 2007. Vol. 35. P. 2677 – 2685.

55. *Varicella complicated with necrotizing fasciitis caused by group A hemolytic streptococcus* / K. Billiemaz [et al.] // *Arch. Pediatr.* 2002. Vol. 9, № 3. P. 262 – 265.

Поступила 07.07.2011 г.