

## СТРЕПТОКОККОВАЯ (ГРУППЫ А) ИНФЕКЦИЯ В РОССИИ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ

Н.И. Брико<sup>1</sup>, Е.В. Глушкова<sup>1</sup>, Е.П. Какорина<sup>2</sup>, Н.В. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Россия

### Streptococcal (group A) infection in Russia: state of the problem and development trends

N.I. Briko<sup>1</sup>, E.V. Glushkova<sup>1</sup>, E.P. Kakorina<sup>2</sup>, N.V. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko, Moscow, Russia

#### Резюме

**Цель:** оценить современную ситуацию по стрептококковой (группы А) инфекции в России, изучить молекулярно-биологические свойства и чувствительность к антибактериальным препаратам культур стрептококка группы А, выделенных от больных с инфекцией мягких тканей.

**Материалы и методы.** Описательное исследование проведено на основании данных официальной статистической отчетности. 97 культур стрептококка группы А, выделенных от больных с инфекцией мягких тканей, были исследованы на принадлежность к emm-типам, наличие генов бактериофаговых токсинов и интеграз с помощью ПЦР и секвенирования. Из них 91 штамм был исследован на чувствительность к антибиотикам методом микроразведений.

**Результаты.** В целом за 2009–2017 гг. в России, по данным официальной регистрации, было выявлено около 2,8 млн случаев заболеваний, непосредственно связанных со стрептококком группы А, из которых 563 тысячи были выявлены впервые. Заболеваемость скарлатиной в России за исследуемый период снижалась (31,5 на 100 тысяч населения). За 2009–2017 гг. отмечается некоторое увеличение заболеваемости ревматической лихорадкой и ревматическими болезнями сердца при снижении распространенности. Смертность, связанная с ревматической лихорадкой и ревматическими болезнями сердца, также снижается (ежегодно в среднем умирает 2,6 тысячи человек).

Из 97 выделенных культур стрептококков группы А 33 были связаны с инвазивной инфекцией. Всего установлено 33 различных emm-типа возбудителя. Ген speB был выявлен у всех культур. Гены остальных исследуемых токсинов (speA, speC) встречались у ряда штаммов. Корреляции между наличием генов бактериофаговых токсинов

#### Abstract

**Aim.** To assess the current situation on streptococcal (group A) infection in Russia, to study the molecular properties and antimicrobial susceptibility of group A streptococcus isolated from patients with soft tissue infection.

**Materials and methods.** We performed a descriptive epidemiological study using official statistics. A total of 97 cases of soft tissue infection caused by group A streptococci were investigated for emm-types, the presence of genes of bacteriophage toxins and integrases by PCR and sequencing. We tested 91 strains for antimicrobial susceptibility by the microdilution methods.

**Results.** From 2009 through 2017, 2.8 million cases (563 thousand primary cases) of group A streptococcal disease were reported. There was a decrease in the incidence of scarlet fever in Russia (31.5 per 100 000 population). In 2009–2017 the incidence of rheumatic fever and rheumatic heart diseases increase slightly but the prevalence of this forms group A streptococcal disease are decrease. Annually 2600 people die from the rheumatic fever and rheumatic heart diseases.

Of the 97 cultures of group A streptococci, 33 were associated with invasive infection. We identified 33 different emm-type. All cultures contained speB gene. Some strains contained speA, and others speC genes. We did not find any correlation between the presence of bacteriophage toxin genes and the invasive properties of streptococci. Tetracycline and macrolides are ineffective in patients with of soft tissue infection

**Conclusion.** Streptococcal (group A) infection continues to be of significant social and economic importance for Russia. The streptococcus cultures isolated from patients with invasive forms were heterogeneous in molecular and biological properties and remained sensitive to penicillin antibiotics.

и агрессивностью стрептококков обнаружено не было. Использование тетрациклина и макролидов для лечения инфекции мягких тканей неэффективно.

**Заключение.** Стрептококковая (группы А) инфекция продолжает представлять значительную социальную и экономическую значимость для России. Выделенные от больных с инвазивными формами культуры стрептококка были гетерогенны по молекулярно-биологическим свойствам и сохраняли чувствительность к антибиотикам пенициллинового ряда.

**Ключевые слова:** стрептококковая (группы А) инфекция, эпидемиология, чувствительность к антибактериальным препаратам.

## Введение

В XIX – XX вв. стрептококк группы А (СГА) считался одним из основных патогенов, ответственных за послеродовой сепсис у родильниц и новорожденных. На сегодняшний день с этим возбудителем связывают огромное многообразие заболеваний, перечень которых постоянно расширяется. СГА способен поражать верхние дыхательные пути, кожу, мягкие ткани, а также вызывать тяжелые генерализованные состояния, инфекции с аутоиммунным механизмом развития, поражения нервной системы.

В последние годы в ряде стран, в которых на протяжении многих лет регистрировались спорадические случаи скарлатины, отмечается значительный рост заболеваемости этой формой СГА-инфекции. В Китае в 2011 г. заболеваемость скарлатиной превысила среднемноголетние показатели предшествующего десятилетия в 10 раз [1], в Южной Корее с 2011 г. также наблюдается значительный рост показателей, в Англии в 2015 г. уровень заболеваемости скарлатиной достиг абсолютного максимума за последние 50 лет. В 2017 г. только в районе Ройтлинген (Германия) было зарегистрировано 5 вспышек скарлатины, а среднемноголетний уровень заболеваемости за период 2011 – 2017 гг. составил 561 случай на 100 тыс. населения. При этом увеличилось число осложнений, стали чаще регистрироваться тяжелые формы инфекции [2, 3].

Проведенные в последние годы исследования под эгидой Американской кардиологической ассоциации и Всемирной федерации сердца показали, что острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) и хронические ревматические болезни сердца (ХРБС) продолжают оставаться серьезной проблемой для большинства стран мира [4]. По некоторым оценочным данным, на 2010 г. в мире насчитывалось около 34,2 млн случаев ревматических болезней

**Key words:** streptococcal (group A) infection, epidemiology, antimicrobial susceptibility.

сердца, среди которых 345 тыс. закончились летальным исходом [5]. В США доля смертности от ХРБС в структуре общей смертности составляет около 1,5%, в то время как в слаборазвитых странах этот показатель может достигать 12,5% [6]. В 2013 г. в Индии насчитывалось около 2,5 млн больных ХРБС [7].

Кроме того, СГА ответственен за целый ряд инвазивных форм: некротизирующая инфекция, перитонит, менингит, сепсис, стрептококковый синдром токсического шока (СТШ), которые также широко распространены во всех странах мира. За период 2005 – 2012 гг. в США каждый год регистрировалось 10,6 – 13,4 тыс. случаев инвазивной стрептококковой (группы А) инфекции (ИСИ). При этом летальность при СТШ и некротическом фасциите составила 38% и 29% соответственно [8]. Высокие показатели заболеваемости ИСИ были отмечены во многих странах Европы и Азии: в Швеции (6,1 на 100 тыс.), Исландии (4,0 на 100 тыс.), Ирландии (0,8 – 2,7 на 100 тыс.), Фиджи (9,9 на 100 тыс.), Новой Зеландии и Северном Квинсленде (7,9 на 100 тыс.), [9, 10].

В России за период 1996 – 2007 гг. скарлатиной переболели 716,2 тыс. человек. Однако анализ заболеваемости показал отсутствие достоверной тенденции к изменению показателей. Эпидемиологическая ситуация с острой ревматической лихорадкой в России в 1996 – 2007 гг. характеризовалась выраженным снижением показателей заболеваемости. Среднемноголетний показатель составил 3,0 на 100 тыс. ежегодно. Всего за 12 лет в России ОРЛ заболело 52,2 тыс. человек [11].

**Цель исследования** — оценить современную ситуацию по СГА-инфекции в России, изучить молекулярно-биологические свойства и чувствительность к антибактериальным препаратам культур СГА, выделенных от пациентов с инфекцией мягких тканей.

## Материалы и методы

Было выполнено описательное сплошное ретроспективное эпидемиологическое исследование с использованием данных ежегодных форм государственной статистической отчетности: 1) «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (заболеваемости скарлатиной (A38)); 2) «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» (заболеваемости и распространенности острой ревматической лихорадкой (I00 – I02), хроническими ревматическими болезнями сердца (I05 – I09)); 3) статистические справочники «Медико-демографические показатели Российской Федерации» (смертность от ОРЛ и ХРБС); 4) «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» (число дней и случаев временной нетрудоспособности). Период исследования составил 2009 – 2017 гг.

В ходе исследования был проведен анализ уровня и динамики многолетней заболеваемости и распространенности среди различных возрастных групп и всего населения Российской Федерации. Для скарлатины были оценены региональные особенности заболеваемости. Критерий Стьюдента использовался для оценки достоверности различий показателей. Для построения линии тенденции применялось выравнивание методом наименьших квадратов.

Исследование (*in vitro*) было выполнено с мая 2008 г. по март 2011 г. Биологический материал получали в отделении гнойной хирургии Городской клинической больницы № 23 от больных с инфекцией мягких тканей, вызванной СГА.

Кровь засеивали на 5% кровяной агар. После учета результатов первичного посева проводили выделение чистой культуры и культивирование ее в бульоне Todd-Hewitt при 37°C на протяжении 18 ч. Для групповой идентификации стрептококков группы А использовался набор «Slidex Strepto-Kit» (bioMérieux, Франция). Выделение ДНК, электрофорез, ПЦР-анализ проводились, как описано в рекомендациях [12].

Установление *emm*-типов СГА было проведено в соответствии с протоколами Центра по контролю и профилактике заболеваний [https://www.cdc.gov/streplab/groupa-strep/resources.html#typing-protocol]. Выделение фрагментов ДНК осуществлялось с использованием «Bacterial Genomic DNA Miniprep kit» («Ахуген», США). Секвенирование ДНК проводилось на анализаторе «ABI 3130x1» с использованием набора «BigDye v.3.1» (Applied Biosystems) в соответствии с инструкцией. *Emm*-типы СГА определяли путем сравнения полученных последовательностей с данными, опубликованными в *Streptococcus pyogenes emm*-sequence

database [https://www2a.cdc.gov/ncidod/biotech/strepblast.asp].

Культуры СГА были исследованы на чувствительность к 12 антибактериальным препаратам, которые широко используются для лечения инфекции мягких тканей: хлорамфеникол, тетрацилин, азитромицин, кларитромицин, клиндамицин, левофлоксацин, линезолид, моксифлоксацин, эритромицин, пенициллин, триметоприм, ванкомицин. Чувствительность к антибактериальным препаратам определялась методом серийных разведений в бульоне Мюллера – Хинтон (BBL, США). Приготовленная бактериальная суспензия при контроле мутности соответствовала стандарту 0,5 по Мак-Фарланду. Микротитровальные планшеты инкубировались при 35°C в течение 18±2 ч в обычной атмосфере. Минимальной подавляющей концентрацией (МПК) считали наименьшую первую концентрацию антибиотика, где не определялся рост бактерий в соответствии с рекомендациями CLSI-2013 SR. Каждая постановка чувствительности проводилась с контролем качества, при котором использовался контрольный штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619. Результаты определения чувствительности интерпретировались в соответствии с критериями Европейского комитета по определению чувствительности (EUCAST, v. 4.1.).

## Результаты и обсуждение

### Ретроспективное исследование

С 2009 по 2017 г. было зарегистрировано 411,5 тыс. случаев скарлатины. Ежегодно в среднем выявляли 45,7 тыс. случаев этой формы СГА-инфекции, из которых 44,9 тыс. – среди детей до 14 лет. Заболеваемость скарлатиной в России за исследуемый период достоверно снижалась ( $t = 85,8$ ;  $p < 0,05$ ) со средним темпом прироста (СТП) -7,1% (рис. 1).

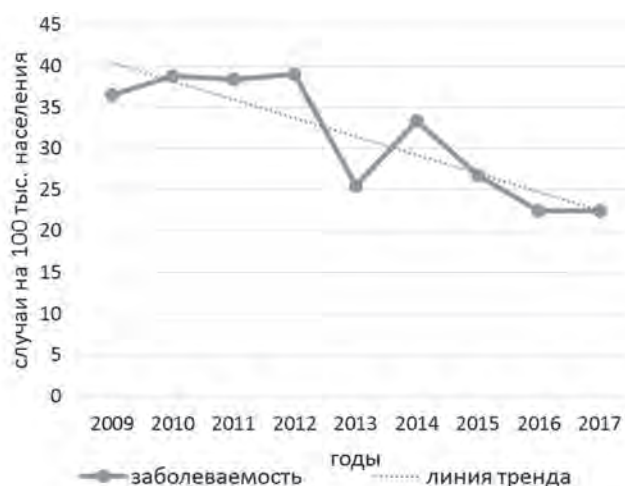


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости скарлатиной среди всего населения Российской Федерации за период 2009 – 2017 гг.

Среднегодовой показатель составил 31,5 на 100 тыс. населения. Во всех возрастных группах анализ заболеваемости скарлатиной в России за 2009–2017 гг. продемонстрировал достоверное снижение показателей. Среднегодовые величины не превышали 195,1 на 100 тыс. населения среди детей до 14 лет, 11,3 на 100 тыс. населения среди подростков 15–17 лет и 0,9 на 100 тыс. населения среди взрослых (СТП = -8,8%, -10,2% и -11,7% соответственно). Основную долю среди заболевших составила группа детей до 14 лет (97%).

Улучшение эпидемической ситуации по скарлатине за период 2009–2017 гг. отмечалось и во всех федеральных округах Российской Федерации. Наиболее высокие показатели были отмечены в Центральном (36,0 на 100 тыс.), Северо-Западном (44,1 на 100 тыс.), Уральском (47,5 на 100 тыс.) и Приволжском (38,5 на 100 тыс.) округах. В Северо-Кавказском округе за исследуемый период времени среднегодовой показатель был самым низким и составил 11,8 на 100 тыс. населения.

Заболеваемость ОРЛ в Российской Федерации за исследуемый период времени достоверно ( $t = 4,0$ ;  $p < 0,05$ ) растет с СТП = 2,6%. Средний показатель составил 1,9 случая на 100 тыс. населения. Результаты анализа заболеваемости ОРЛ по возрастным группам продемонстрировали, что рост заболеваемости ОРЛ среди всего населения обусловлен ростом показателей в группе взрослых (СТП = 5,8%), удельный вес которых в среднем составил 68%. Снижение показателей заболеваемости ОРЛ отмечалось в группах детей до 14 лет, подростков 15–17 лет и взрослых старше трудоспособного возраста. Подростки 15–17 лет были группой риска со средним показателем заболеваемости 5,9 на 100 тыс. населения.

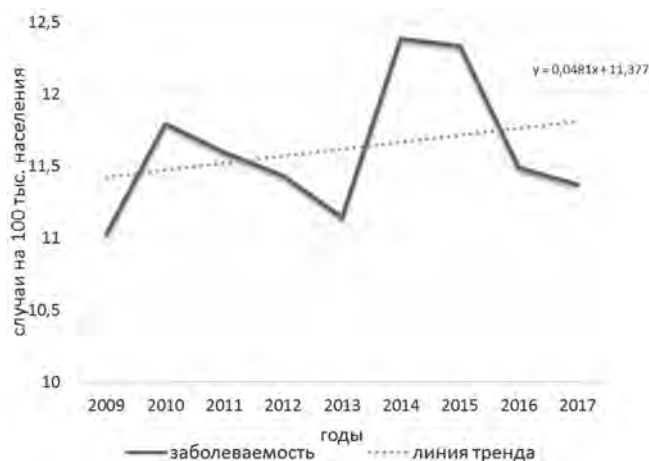
За исследуемый период в РФ распространенность ОРЛ отличалась от заболеваемости прямо противоположной достоверной ( $t = 50,1$ ;  $p < 0,05$ ) тенденцией к снижению (СТП = -14,1%). Средний показатель составил 2,8 случая на 100 тыс. населения. Во всех возрастных группах также наблюдалось снижение показателей распространенности ОРЛ. Подростки 15–17 лет были группой риска (7,9 случая на 100 тыс. населения).

С 2009 по 2017 г. заболеваемость ХРБС в РФ также достоверно ( $t = 3,2$ ;  $p < 0,05$ ) растёт (СТП = 1,0%) со средним показателем 9,6 случаев на 100 тыс. населения. Среди возрастных групп рост показателей заболеваемости ХРБС отмечается только в группе взрослых старше трудоспособного возраста, доля которых составила 23%. Показатели заболеваемости в остальных возрастных группах снижаются.

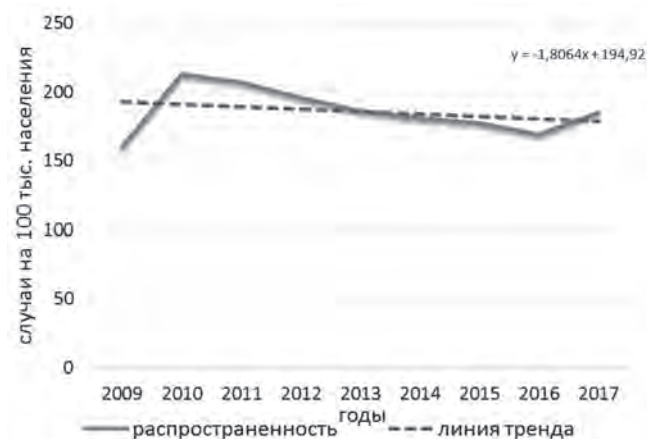
С 2009 по 2017 г. ХРБС были в среднем распространены среди 264 тыс. человек. Распространенность ХРБС достоверно снижается ( $t = 20,9$ ;

$p < 0,05$ ) среди всего населения и в каждой возрастной группе (СТП = -1%). Показатель распространенности составил 183,1 случая на 100 тыс. населения.

Разнонаправленные тенденции заболеваемости и распространенности были присущи и эпидемиологическим проявлениям суммарного ревматизма (ОРЛ и ХРБС). Отмечался достоверный рост заболеваемости ревматизмом ( $t = 3,0$ ;  $p < 0,05$ ) и снижение распространенности ( $t = 28,5$ ;  $p < 0,05$ ) с СТП 1,0% и -1,0% соответственно (рис. 2, 3).



**Рис. 2.** Многолетняя динамика заболеваемости суммарным ревматизмом (ОРЛ и ХРБС) всего населения в Российской Федерации за период 2009–2017 гг.



**Рис. 3.** Многолетняя динамика распространенности суммарного ревматизма (ОРЛ и ХРБС) среди всего населения Российской Федерации за период 2009–2017 гг.

В целом по стране показатели заболеваемости были в 16 раз меньше показателей распространенности ревматизма (11,6 и 185,9 на 100 тыс. населения соответственно).



Характеристика показателей временной нетрудоспособности, связанной с суммарным ревматизмом (ОРЛ и ХРБС), в Российской Федерации в последние годы характеризуется снижением числа случаев и числа дней временной нетрудоспособности среди работоспособного населения с СТП -6% и -9% соответственно. В среднем трудоспособное население РФ ежегодно пропускало 292 тыс. рабочих дней из-за суммарного ревматизма (всего за 8 лет было пропущено 2,3 млн рабочих дней). Длительность одного случая болезни в среднем составила 19 дней.

На территории Российской Федерации за период 2009–2017 гг. было официально зарегистрировано 23,4 тыс. случаев смерти, связанной с суммарным ревматизмом (ОРЛ и ХРБС). С 2010 г. смертность от ревматизма достоверно снижается ( $t=3,0$ ;  $p<0,05$ ). Среднемноголетний показатель смертности составил 1,8 на 100 тыс. населения. Ежегодно от ревматизма (ОРЛ и ХРБС) в среднем умирает 2,6 тыс. человек.

С 2009 по 2017 г. в Российской Федерации, по данным официальной регистрации, в целом было зафиксировано около 2,8 млн случаев заболеваний, непосредственно связанных со стрептококком группы А, среди которых 563 тыс. случаев были выявлены впервые. В среднем ежегодно регистрировалось 62,5 тыс. случаев СГА-инфекции, из них среди детей до 14 лет – 46 тыс. случаев (73%), среди подростков – 835 случаев (1%), среди взрослых – 12,8 тыс. случаев (20%) и среди взрослых старше трудоспособного возраста – 3,6 тыс. случаев (6%).

Суммарная (общая) заболеваемость СГА-инфекцией (скарлатина, ОРЛ и ХРБС) в Российской Федерации в 2009–2017 гг. характеризуется достоверным снижением показателей ( $t=67,2$   $p<0,05$ ). Среднемноголетний показатель составил 43,3 на 100 тыс. населения (СТП = -4,7%). Среднемноголетний показатель в группе риска (дети до 14 лет) составил 207,0 на 100 тыс. Общая распространенность СГА-инфекции также достоверно снижается с 2010 г. ( $t=60,9$ ;  $p<0,05$ ) с СТП -3,8%. Среднемноголетний показатель распространенности – 218,6 случаев на 100 тыс. населения.

Регистрация инвазивной стрептококковой (группы А) инфекции в Российской Федерации ведется с 2014 г. Из всего многообразия клинических проявлений ИСИ регистрируется только стрептококковая септицемия. Однако полученные данные не позволяют судить об истинном масштабе распространенности ИСИ. Так, за 2014–2017 гг. было зарегистрировано 47 случаев стрептококковой септицемии. Наибольшее число случаев (23) было зарегистрировано в 2014 г., из них 5 случаев – со смертельным исходом. В последующие годы было выявлено 24 случая (по 8 случаев в каждом году).

### Проспективное исследование

В ходе трехлетнего проспективного исследования в гнойно-хирургическом отделении Городской клинической больницы № 23 всего было выявлено 97 случаев стрептококковой (группы А) инфекции мягких тканей. Из них 33 случая были связаны с инвазивной СГА-инфекцией, вызванной монокультурами *S. pyogenes*.

Среди случаев с инвазивной СГА-инфекцией преобладали следующие формы: некротизирующая инфекция, некротическая рожа. Более чем в половине случаев (22 случая или 51,5%) триггером развития генерализованной формы СГА-инфекции была определена травма, в четырех случаях (12,1%) – внутривенное введение наркотиков. Среди случаев с обычным течением наиболее распространенными диагнозами были абсцессы и флегмоны.

В течение всего периода наблюдения было выделено 33 различных *emm*-типа возбудителя (рис. 4).



Рис. 4. Распределение культур СГА, выделенных от больных с инвазивной и неинвазивной инфекцией по *emm*-генотипам

При инвазивной СГА-инфекции типы *emm28*, *emm66* и *emm88* встречались чаще других. *Emm28* и *emm64* были выделены исключительно от больных ИСИ, остальные *emm*-типы определялись при стрептококковых заболеваниях с различной степенью тяжести. Четыре случая были особо тяжелыми и закончились летальным исходом. От таких больных были выделены следующие типы *emm*: 1, 64, 66 и 77. Необходимо отметить, что во всех случаях с летальным исходом начало заболевания было связано с тупой травмой, после которой наблюдалось резкое ухудшение состояния здоровья. Трое пациентов умерли от стрептококкового токсического шока.

У всех выделенных культур стрептококка группы А ( $n=97$ ) был обнаружен ген, кодирующий ци-

стеин протеазу (*speV*). Экспрессия *SpeV* была отмечена у всех штаммов, выделенных от больных с инвазивным течением СГА-инфекции. Ген *SpeA* был определен в 24% (8 случаях) и ген *SpeC* – в 51,5% (17 случаях) среди культур с инвазивной СГА-инфекцией, в 11% (7 случаях) и в 25% (16 случаях) соответственно среди неинвазивных культур. Все 4 исследуемых гена эритрогенных токсинов определялись только у штаммов, выделенных от больных ИСИ с особо тяжелым течением (*emm28*, *emm186* и *emm49*).

Кроме того, среди инвазивных культур были отобраны 9 эпидемически несвязанных штаммов для проведения более углубленного исследования возможной корреляции между наличием генов бактериофаговых токсинов и агрессивностью стрептококков (табл. 1).

Результаты работы показали, что у девяти инвазивных штаммов СГА не были обнаружены гены *sla* и *speI*. Гены остальных токсинов (*ssa*, *speL*, *speC*, *speA*, *speH*, *speJ*) встречались лишь у ряда

штаммов. Наиболее часто определялись гены *int7* (n = 8), *int6* (n = 6) и *int4* (n = 4). Таким образом, оказалось, что штаммы СГА, вызывающие ИСИ, оказались крайне гетерогенны по наличию фаговых токсинов и фаговых интеграз [13].

Исследование выделенных культур СГА на чувствительность к антибактериальным препаратам показало, что все исследуемые штаммы (30 инвазивных и 58 неинвазивных) были полностью восприимчивы к пеницилину, ванкомицину, линезолиду, моксифлоксацину, триметоприму и левофлоксацину. 41 (46,6%) штамм (13 инвазивных) был чувствителен ко всем исследуемым антибактериальным препаратам.

Устойчивость к тетрациклину была обнаружена у 45 (51%) штаммов СГА. К эритромицину и кларитромицину были устойчивы 14 культур (15,9%), к азитромицину – 16 (18,2%). К хлорамфениколу оказались резистентны 12 культур (13,6%), к клиндамицину – 5 (5,7%), к левофлоксацину – 1 (1,1%) (табл. 2).

Таблица 1

**Распространенность генов интеграз и токсинов среди штаммов СГА, выделенных от больных инвазивными стрептококковыми инфекциями**

Ген	Номера штаммов и emm-типы								
	16–10 emm186	20–09 emm73	28–11 emm49	16–09 emm1	23–11 emm88	09–11 emm1	24–11 emm84	12–09 emm64	19–09 emm64
Гены токсинов									
<i>ssa</i>	–	+	–	–	–	–	–	–	–
<i>speL</i>	+	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>speC</i>	–	+	–	–	–	–	–	–	–
<i>speA</i>	–	–	+	+	–	+	–	–	–
<i>speB</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>speI</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>speH</i>	–	–	–	–	+	–	+	–	–
<i>speJ</i>	–	–	–	+	–	+	+	–	–
<i>sla</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Гены интеграз									
<i>int2</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>int3</i>	+	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>int4</i>	+	+	–	+	–	+	–	–	–
<i>int5</i>	–	–	–	–	+	–	+	–	–
<i>int6</i>	+	+	+	–	+	–	–	+	+
<i>int7</i>	+	+	+	+	+	+	–	+	+
<i>int49</i>	–	–	+	–	–	–	–	–	–

«+» – наличие гена, «–» – отсутствие.

Распределение культур по *emm*-генотипам и чувствительности к антибиотикам

Emm-типы, вызвавшие ИСИ (N штаммов)	Emm-типы, вызвавшие неинвазивные формы СИ (N штаммов)	Число штаммов			Антибиотик и наличие к нему резистентности						
		N	N инв	N неинв	A	КЛА	ЭРИ	X	КЛИ	Л	T
1.0 (1)	1.0 (1) 80.0 (1)	41	13	28	-	-	-	-	-	-	-
1.47 (1)	12.4 (1) 81.1 (2)										
28.0 (2)	25.3 (1) 84.0 (1)										
60.1 (1)	32.2 (1) 88.2 (4)										
66.1 (2)	53.0 (1) 88.4 (1)										
84.0 (2)	59.0 (1) 89.0 (1)										
88.2 (4)	60.1 (1) 94.0 (1)	26	11	15	-	-	-	-	-	-	+
28.0 (1) 77.0 (1)	22.0 (1) 76.0 (1)										
41.2 (1) 80.0 (1)	41.2 (2) 83.1 (1)										
53.0 (1) 117.0 (1)	66.0 (1) 115.0 (1)										
66.0 (2) 179.0 (1)	73.0 (1) 169.0 (6)										
76.0 (1) 186.0 (1)	186.0 (1)										
	32.2 (1)										
	110.1 (1)										
	169.0 (1)										
64.0 (2)	122.2 (1)	4	2	2	-	-	-	+	-	-	+
	169.0 (1)										
73.0 (1)		1	1	-	+	+	+	-	-	-	+
44.0 (1)		1	1	-	+	-	-	+	-	-	+
	88.2 (5)	5	-	5	+	+	+	-	+	-	+
49.8 (1)	65.0 (1) 169.0 (1)	7	2	5	+	+	+	+	-	-	+
74.0 (1)	49.8 (3)										

Устойчивость к трем и более препаратам была обнаружена у 14 культур 7 *emm*-генотипов: 44 (n=1), 49 (n=4), 65 (n=1), 73 (n=1), 74 (n=1), 88 (n=5), 169 (n=1). Устойчивость к 5 антимикробным препаратам (тетрациклину, хлорамфениколу и трем представителям макролидов) проявили штаммы СГА с 49-м и 88-м типами *emm*.

В современных условиях скарлатина представляет собой заболевание с типичным течением и определенными клиническими проявлениями. Однако источник инфекции выявляется только в 20% случаев. Значительную роль в распространении скарлатины играют больные ангины, атипичными и легкими формами скарлатины, а также другими формами респираторной стрептококковой инфекции. Стоит отметить, что в последние годы заболеваемость скарлатиной имеет более выраженные темпы снижения показателей с 2013 г. Возможно, это связано с проведением более эффективных профилактических и противоэпидемических мероприятий. Кроме того, в этом году были подготовлены и выпущены санитарно-эпидемиологические правила, клинические рекомендации по надзору и профилактике стрептококковой инфекции. С другой стороны, заболеваемость скарлатиной характеризуется наличием периодически

возникающих подъемов и спадов с интервалами в 2–4 года, а также более крупными в 40–50 лет [14]. На сегодняшний день все больше случаев скарлатины протекают в легкой форме, часто с наличием у больных, наряду со скарлатиной, других вирусных, бактериальных и аллергических заболеваний. Это приводит к поздней диагностике, диагностическим ошибкам, позднему лечению, развитию осложнений, несвоевременному проведению противоэпидемических мероприятий в организованных коллективах. В этих случаях эффективным было бы более широкое использование тест-систем для экспресс-идентификации СГА на ранних этапах заболевания, применение которых предусмотрено санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.2.3149-13 «Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции». Также остается риск развития осложнений, который возрастает при присоединении ОРВИ.

В последние годы как ОРЛ, так и ХРБС характеризуются разнонаправленностью тенденций заболеваемости и распространенности, что, вероятнее всего, обусловлено целым рядом причин. Рост заболеваемости ОРЛ может быть связан с увеличением в последние годы, согласно официальным данным, числа случаев респираторных инфекций,

в частности ангин и ОРЗ, которые в 15–30% случаев вызваны СГА.

Кроме того, согласно имеющимся в литературе данным, в последние годы отмечается увеличение количества пациентов с латентно текущим ревматическим процессом, которые обращаются к врачу первично уже на поздних стадиях заболевания с недостаточностью кровообращения, нарушениями ритма и проводимости сердца [15].

В современных условиях стоит отметить эффективность и своевременность вторичной профилактики, которая предупреждает возникновение повторных случаев ОРЛ.

В нашем исследовании было выявлено, что с 2009 по 2016 г. снижается и распространенность ХРБС, и смертность от ревматизма, обусловленного в основном ХРБС. Вероятнее всего, такая ситуация связана со смертностью пациентов с ХРБС не от основного заболевания, а от серьезных осложнений. Так, по данным анализа причин смерти больных ХРБС на основании 50 вскрытий было установлено, что если у пациентов основным диагнозом были ХРБС, то среди причин смерти преобладали декомпенсация хронической недостаточности кровообращения (30%) и нарушения мозгового кровообращения (28%). В случаях, когда ХРБС были сопутствующим заболеванием, большая часть пациентов умерли от инфекционного эндокардита (10%), онкологических заболеваний (10%), инфаркта миокарда (8%) и нарушений мозгового кровообращения (8%) [16]. В таких случаях умершие пациенты просто снимаются с учета. Только в 2016 г. по данным формы № 12 с диспансерного наблюдения сняты 15,1 тыс. пациентов. Таким образом, учитывая все вышеизложенное, можно заключить, что истинная смертность, связанная с суммарным ревматизмом (ОРЛ и ХРБС), может в разы превышать полученные нами показатели.

Регистрация стрептококковой септицемии в современных условиях не отражает истинной ситуации, связанной с ИСИ в нашей стране. Регистрируется крайне мало случаев заболевания. Интересно, что в 2016 г. целевой группой, обладающей опытом в области патологии, клинических испытаний и эпидемиологии сепсиса было дано новое опреде-

ление сепсиса (Sepsis-3), в соответствии с которым понятие «септицемия» было признано узким, а его использование нецелесообразным [17]. Проведенное нами проспективное исследование еще раз доказывает, что ИСИ распространена в нашей стране и представляет серьезную проблему для здравоохранения. В России отсутствует стандартное определение случая инвазивной СГА-инфекции. В этой связи разработка и внедрение определения стандартного случая ИСИ являются приоритетными. Мы предлагаем следующее определение случая инвазивной СГА-инфекции: 1) подтвержденный – лабораторно подтвержденный случай СГА инфекции с выделением возбудителя из стерильной в нормальных условиях среды организма<sup>1</sup>, с наличием или отсутствием основных проявлений инвазивной инфекции; 2) вероятный – случай инвазивной инфекции<sup>2</sup>, когда не определен вид возбудителя, но из нестерильного участка организма пациента выделен СГА; 3) подозрительный – случай острого заболевания с типичными клиническими проявлениями инвазивной инфекции.

Известно, что диагностировать ИСИ мягких тканей на ранних стадиях очень сложно. В отсутствие своевременно поставленного диагноза стрептококки быстро распространяются в тканях, постепенно разрушая их. Кроме того, ранняя диагностика ИСИ осложняется необходимостью проведения бактериологических исследований с видовой идентификацией возбудителя. Предлагается для этих целей использовать тест-системы для экспресс-идентификации СГА. Во-первых, это позволит существенно сократить сроки лечения пациента и, соответственно, пребывания его в стационаре, во-вторых, предотвратит развитие особо тяжелых форм ИСИ (некротический фасциит, миозит, сепсис, стрептококковый синдром токсического шока), что, несомненно, уменьшит количество смертельных случаев, а также снизит процент инвалидизации. Возможности использования таких коммерческих тест-систем, разработанных для экспресс-идентификации СГА в мазках из глотки, были продемонстрированы нами и для инфекций мягких тканей еще в 2015 г. [18].

<sup>1</sup> К стерильной в нормальных условиях среде организма рекомендуется относить цереброспинальную жидкость, кровь, плевральную жидкость, перикардальную жидкость, образцы глубоких слоев ткани, взятых во время операции, перитонеальную жидкость, суставную или костную жидкость.

<sup>2</sup> К основным проявлениям инвазивной инфекции рекомендуется относить: 1) СТШ, который характеризуется падением систолического артериального давления до уровня 90 мм рт.ст и менее; мультиорганные поражения с вовлечением 2 и более органов: а) поражение почек – содержание креатинина у взрослых  $\geq 2$  мг/дл или у детей в 2 раза  $>$  возрастной нормы; б) коагулопатия – количество тромбоцитов  $\leq 100\,000/\text{мм}^3$  или удлинение времени внутрисосудистой свертываемости крови; в) поражение печени – в 2 и  $>$  раза АЛАТ, АСАТ, общего билирубина; г) острый респираторный дистресс-синдром; д) распространенная эритематозная пятнистая сыпь с десквамацией эпителия; 2) некроз мягких тканей, включающий некротический фасциит или миозит; 3) менингит.



## Заключение

Конечно, судить об истинных масштабах поражения населения нашей страны стрептококковой (группы А) инфекцией сложно. Официально в России регистрируется всего 4 формы этой инфекции. По данным официальной регистрации, было выявлено достоверное снижение заболеваемости и распространенности, однако стоит отметить, что патологические состояния стрептококковой этиологии имеются в 16 из 21 классов МКБ-10. Истинное бремя СГА-инфекции значительно больше. На основании оценочных данных только в 2017 г. было впервые выявлено 2 млн случаев стрептококковой (группы А) инфекции. На наш взгляд, в современных условиях в России отсутствует должное внимание к проблеме ОРА и ХРБС, а сложившаяся ситуация требует проведения более углубленных исследований в отношении этих форм. Внедрение предложенного стандартного определения случая ИСИ позволит определить истинный уровень заболеваемости и впоследствии оценить эпидемиологическую и социальную значимость генерализованных форм СГА-инфекции, а использование тест-систем для экспресс-идентификации СГА и при инфекциях мягких тканей — снизить число осложнений и летальных исходов, связанных с ИСИ.

## Литература

1. Chen, M. Outbreak of scarlet fever associated with emm12 type group A Streptococcus in 2011 in Shanghai, China / M. Chen, W. Yao, X. Wang et al. // *Pediatr Infect Dis J.* — 2012. — № 9. — P. e158—e162.
2. Guy, R. Increase in scarlet fever notifications in the United Kingdom, 2013/14 / R. Guy, C. Williams, N. Irvine et al. // *Euro Surveill.* — 2014. — № 12. — P. 20749.
3. Lau, E.H. Scarlet fever outbreak, Hong Kong, 2011 / E.H. Lau, H. Nishiura, B.J. Cowling // *Emerg Infect Dis.* — 2012. — № 18. — P. 1700—1702.
4. Кузьмина, Н.Н. Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога / Н.Н. Кузьмина, Л.Г. Медынцева, Б.С. Белов // *Человек и Лекарство — Казахстан.* -2018. — № 1. — С. 125—137.
5. de Dassel, J.L. Controlling acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries: are we getting closer? // J.L. de Dassel, A.P. Ralph, J.R. Carapetis // *Curr Opin Pediatr.* — 2015. — № 1. — P. 116-23.
6. Remenyi, B. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease / B. Remenyi, J. Carapetis, R. Wiber et al. // *Nat Rev Cardiol.* — 2013. — № 5. — P. 284—92.
7. Kuma, R.K. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: the last 50 years / R.K. Kuma, R. Tandon // *Indian J Med Res.* — 2013. — № 4. — P. 643—58.
8. Nelson, G.E. Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infections in the United States, 2005-2012 / G.E. Nelson, T. Pondo, K.A. Toews et al. // *Clin Infect Dis.* — 2016. — № 4. — P. 478-86.
9. Meehan, M. Increased incidence of invasive group A streptococcal disease in Ireland, 2012 to 2013 / M. Meehan, S. Murchan, S. Bergin et al. // *Euro Surveill.* — 2013. — № 18. — P. 20556.

10. Olafsdottir, L.B. Invasive infections due to Streptococcus pyogenes : seasonal variation of severity and clinical characteristics, Iceland, 1975 to 2012 / L.B. Olafsdottir, H. Erlendsdottir, J. Melo-Cristino et al. // *Euro Surveill.* — 2014. — № 19. — P. 5—14.
11. Брико, Н.И. Скарлатина / Н.И. Брико // *Медицинская сестра.* — 2012. — № 7. — С. 3-8.
12. Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Д. Сэмбрук // М., Мир. — 1984. — 480 с.
13. Брико, Н.И. Частота заболеваний, вызванных стрептококками группы А, среди инвазивных инфекций мягких тканей и характеристика возбудителя / Н.И. Брико, А.Г. Носик, А.В. Дмитриев и др. // *ЖМЭИ.* — 2014. — № 5. — С. 24-31.
14. Покровский, В.И. Стрептококки и стрептококкозы / В.И. Покровский, Н.И. Брико, Л.А. Ряпис // М.: «ГЭОТАР-Медиа». — 2006. — 544 с.
15. Кузьмина, Н.Н. Острая ревматическая лихорадка у детей: 50-летний опыт наблюдения (от прошлого — к будущему) / Н.Н. Кузьмина, Л.Г. Медынцева, Г.Р. Мовсисян // *Научно-практическая ревматология.* — 2010. — № 1. — С. 9-14.
16. Стрюк, Р.И. Ревматические болезни. Руководство для врачей / Р.И. Стрюк, Л.М. Ермолина // М.: «Бином». — 2014. — 588 с.
17. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour // *JAMA.* — 2016. — № 8. — P. 801-810.
18. Брико, Н.И. Возможность экспресс-диагностики инфекций мягких тканей, обусловленных стрептококками группы А, чувствительность к антибиотикам и молекулярно-генетические свойства возбудителя / Н.И. Брико, Д.А. Клейменов, Н.Ф. Дмитриева и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2015. — №4. — С. 27-33.

## References

1. Chen, M. Outbreak of scarlet fever associated with emm12 type group A Streptococcus in 2011 in Shanghai, China / M. Chen, W. Yao, X. Wang et al. // *Pediatr Infect Dis J.* — 2012. — № 9. — P. e158—e162.
2. Guy, R. Increase in scarlet fever notifications in the United Kingdom, 2013/14 / R. Guy, C. Williams, N. Irvine et al. // *Euro Surveill.* — 2014. — № 12. — P. 20749.
3. Lau, E.H. Scarlet fever outbreak, Hong Kong, 2011 / E.H. Lau, H. Nishiura, B.J. Cowling // *Emerg Infect Dis.* — 2012. — № 18. — P. 1700—1702.
4. Kuzmina, N.N. Revmaticheskaya lihoradka: poluvekovoj opyt izucheniya problem. Razmyshleniya revmatologa [Tekst] / N.N. Kuzmina, L.G. Medynceva, B.S. Belov // *Chelovek i lekarstvo — Kazakhstan.* — 2017. — № 2. — S. 125-137.
5. de Dassel, J.L. Controlling acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries: are we getting closer? // J.L. de Dassel, A.P. Ralph, J.R. Carapetis // *Curr Opin Pediatr.* — 2015. — № 1. — P. 116-23.
6. Remenyi, B. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease / B. Remenyi, J. Carapetis, R. Wiber et al. // *Nat Rev Cardiol.* — 2013. — № 5. — P. 284—92.
7. Kuma, R.K. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: the last 50 years / R.K. Kuma, R. Tandon // *Indian J Med Res.* — 2013. — № 4. — P. 643—58.
8. Nelson, G.E. Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infections in the United States, 2005-2012 / G.E. Nelson, T. Pondo, K.A. Toews et al. // *Clin Infect Dis.* — 2016. — № 4. — P. 478-86.
9. Meehan, M. Increased incidence of invasive group A streptococcal disease in Ireland, 2012 to 2013 / M. Meehan, S. Murchan, S. Bergin et al. // *Euro Surveill.* — 2013. — № 18. — P. 20556.
10. Olafsdottir, L.B. Invasive infections due to Streptococcus pyogenes : seasonal variation of severity and clinical characteristics, Iceland, 1975 to 2012 / L.B. Olafsdottir, H. Erlendsdottir, J. Melo-Cristino et al. // *Euro Surveill.* — 2014. — № 19. — P. 5—14.
11. Брико, Н.И. Скарлатина / Н.И. Брико // *Медицинская сестра.* — 2012. — № 7. — С. 3-8.
12. Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Д. Сэмбрук // М., Мир. — 1984. — 480 с.
13. Брико, Н.И. Частота заболеваний, вызванных стрептококками группы А, среди инвазивных инфекций мягких тканей и характеристика возбудителя / Н.И. Брико, А.Г. Носик, А.В. Дмитриев и др. // *ЖМЭИ.* — 2014. — № 5. — С. 24-31.
14. Покровский, В.И. Стрептококки и стрептококкозы / В.И. Покровский, Н.И. Брико, Л.А. Ряпис // М.: «ГЭОТАР-Медиа». — 2006. — 544 с.
15. Кузьмина, Н.Н. Острая ревматическая лихорадка у детей: 50-летний опыт наблюдения (от прошлого — к будущему) / Н.Н. Кузьмина, Л.Г. Медынцева, Г.Р. Мовсисян // *Научно-практическая ревматология.* — 2010. — № 1. — С. 9-14.
16. Стрюк, Р.И. Ревматические болезни. Руководство для врачей / Р.И. Стрюк, Л.М. Ермолина // М.: «Бином». — 2014. — 588 с.
17. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour // *JAMA.* — 2016. — № 8. — P. 801-810.
18. Брико, Н.И. Возможность экспресс-диагностики инфекций мягких тканей, обусловленных стрептококками группы А, чувствительность к антибиотикам и молекулярно-генетические свойства возбудителя / Н.И. Брико, Д.А. Клейменов, Н.Ф. Дмитриева и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2015. — №4. — С. 27-33.

9. Meehan, M. Increased incidence of invasive group A streptococcal disease in Ireland, 2012 to 2013 / M. Meehan, S. Murchan, S. Bergin et al. // Euro Surveill. — 2013. — № 18. — P. 20556.
10. Olafsdottir, L.B. Invasive infections due to Streptococcus pyogenes : seasonal variation of severity and clinical characteristics, Iceland, 1975 to 2012 / L.B. Olafsdottir, H. Erlendsdottir, J. Melo-Cristino et al. // Euro Surveill. — 2014. — № 19. — P. 5–14.
11. Briko, N. I. Scarlet fever [Tekst] / N. I. Briko // Meditsinskaya sestra. — 2012. — № 7. — S. 3-8.
12. Maniatis, T. Frich Eh. Sehmbrok D. Metody geneticheskoy inzheneri i molekulyarnoe klonirovanie [Tekst] / T. Maniatis, Eh. Frich, D. Sehmbrok // M., MIR. — 1984. — 480 s.
13. Briko, N.I. Chastota zabozevaniy vyzvannykh streptokokkami gruppy A sredi invazivnykh infekcij myagkih tkanej I harakteristika vzbuditelya [Tekst] / N.I. Briko, A.G. Nosik, A.V. Dmitriev i dr. // ZHurn. Mikrobiol.-2014. — № 5. — S. 24-31.
14. Pokrovskij, V.I. Streptokokki i streptokokkozy [Tekst] / V.I. Pokrovskij, N.I. Briko, L.A. Ryapis // M-gehotar-media. — 2006. — 544 s.
15. Kuzmina, N.N. Ostraya revmaticheskaya lihoradka u detej: 50-letnij opyt nablyudeniya (ot proshlogo — k budushchemu) [Tekst] / N.N. Kuzmina, L.G. Medynceva, G. R. Movsiansyan // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. — 2010. — № 1. S. 9-14.
16. Stryuk, R.I. Revmaticheskie bolezni. Rukovodstvo dlya vrachej [Tekst] / R.I. Stryuk, L.M. Ermolina // M-binom. — 2014. — 588 s.
17. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour // JAMA. — 2016. — № 8. — P. 801-810.
18. Briko, N.I. Vozmozhnost ehkpress diagnostiki infekcij myagkih tkanej obuslovlennykh streptokokkami gruppy a chuvstvitel'nost k antibiotikam I molekulyarno geneticheskie svoystva vzbuditelya [Tekst] / N.I. Briko, D.A. Klejmenov, N.F. Dmitrieva i dr. // Ehpideziologiya i infekcionnye bolezni.-2015. — № 4. — S. 27-33.

*Авторский коллектив:*

*Брико Николай Иванович* — заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(499)248-04-13, e-mail: nbriko@mail.ru

*Глушкова Екатерина Владимировна* — ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: 8(499)248-69-28, e-mail: glushkova\_ev@list.ru

*Какорина Екатерина Петровна* — главный научный сотрудник Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко, д.м.н., профессор; тел.: +7-925-741-81-33, e-mail: KakorinaEP@rosminzdrav.ru

*Никитин Никита Вячеславович* — студент 6 курса 11 группы медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-915-964-42-45