

На правах рукописи

Глушкова Екатерина Владимировна

**Эпидемиологические и молекулярно-биологические аспекты
стрептококковой (группы А) инфекции**

14.02.02. – эпидемиология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки Российской Федерации,
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Брико Николай Иванович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Аксенова Ангелина Васильевна

Официальные оппоненты:

Захарова Юлия Александровна - доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по науке, руководитель отдела эпидемиологии вирусных инфекций, главный научный сотрудник ФБУН «Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЕНИИВИ Роспотребнадзора)

Цвиркун Ольга Валентиновна - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2018 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д.208.114.01 в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. (111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте: www.crie.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
член–корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Горелов Александр Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Проявления стрептококковой (группы А) инфекции настолько разнообразны, что на сегодняшний день заболевания, вызванные *S. pyogenes*, встречаются практически во всех разделах медицины. Так, возбудитель способен поражать ЛОР – органы, кожу, мягкие ткани, а также вызывать тяжелые генерализованные состояния, инфекции с аутоиммунным механизмом развития, поражение нервной системы. Многообразие форм СГА-инфекции, увеличение числа высоковирулентных, полирезистентных к антимикробным препаратам штаммов наряду с высокой заболеваемостью и смертностью во всем мире дают основание отнести ее к наиболее значимым глобальным проблемам в здравоохранении (Брико Н.И., 2009).

В соответствии с данными Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) каждый год только лабораторно подтвержденных случаев заболеваний, вызванных *S. pyogenes*, выявляется около 700 млн., из которых 500 тыс. - смертельные. Около 616 млн. из всех зарегистрированных случаев составляют стрептококковые (группы А) фарингиты, 111 млн. – стрептодермии, 18,1 млн. – тяжелые заболевания, среди которых ревматические заболевания сердца составляют 15,5 млн. В разных странах распространенность ревматических заболеваний сердца колеблется в широких пределах: от 1 до 150 случаев на 1000 детей. В развивающихся странах этой патологией поражено около 30 млн. детей, тогда как в промышленно развитых государствах – 1,5 млн. (Carapetis J.R., 2005; Safar A., 2011). Не теряет актуальности носительство стрептококка группы А (СГА), достигающее в группе детей 26% (Yaddanapudi K., 2010).

В последние годы в некоторых странах регистрируются вспышки скарлатины. Так, в Китае в 2011 году заболеваемость скарлатиной в 10 раз превысила среднемноголетние показатели предшествующего десятилетия. Такие высокие показатели связывают с циркуляцией определенного высоковирулентного штамма *emm12* и увеличением неиммунной прослойки населения (Lau E.H., 2012). В Южной Корее с 2011 года также наблюдается рост заболеваемости скарлатиной. Преобладающими на данной территории были *emm*-типы: 1, 3, 4 и 28, среди которых штаммы *emm1* и *emm28* характеризовались устойчивостью к антибиотикам (Park D., 2017). В Англии с 1969 по 2013гг. регистрировались спорадические случаи скарлатины. Рост заболеваемости начался в 2014г. и достиг абсолютного максимума за последние 50 лет в 2015г. (17,5 тыс. случаев). В 2018г. только за два дня февраля в Англии и Уэльсе было зарегистрировано 735 случаев скарлатины. При этом чаще стали регистрироваться тяжелые формы инфекции, а также увеличилось число осложнений (Guy R., 2014; Lamagni T., 2018). 13-летнее исследование инвазивной стрептококковой инфекции (ИСИ) на Аляске показало рост этих тяжелых форм инфекции более чем в 2 раза (Rudolph K., 2016).

Каждый год в США регистрируется 9-11,5 тыс. случаев инвазивной стрептококковой инфекции. В 1994 году эпидемия, связанная с ИСИ, произошла в штате Миннесота, где заболеваемость составила 24 случая на 100 тыс. населения. В штате Монтана в 1999 году заболеваемость достигла 30 случаев на 100 тыс. населения. Смертность при некротическом фасциите в Европе на 2011 год составила 32%, при целлюлите – 17%, при стрептококковом синдроме токсического шока (СТШ) – 44%, а в Фиджи и Новой Каледонии смертность от СТШ -100% (Walker M.J., 2014).

По некоторым оценочным данным, ущерб только от стрептококкового фарингита в США достигает 539 миллионов долларов в год, стоимость стационарного лечения инвазивных форм СГА-инфекции в Англии - 7 миллионов евро (Pfoh E., 2008; Hugles G.J., 2015).

На территории РФ в 2000-2007гг. СГА-инфекция ежегодно отмечалась среди 3,1 млн. человек (207,1 на 10 тыс. населения). Только скарлатиной за период 1996–2007гг. переболело 716,2 тыс. человек (Брико Н.И., 2012). В России в 1998г. ревматизм унес жизни 8,7 тыс. чел., показатель смертности составил – 6,0 на 100 тыс. Распространенность ревматических пороков сердца среди взрослого населения России в 1994 году составила 230,8 на 100 тыс. населения, среди подростков 15-17 лет и детей до 14 лет - 43,8 и 8,8 на 100 тыс. населения. В 1997г. эти цифры оказались 217,9; 63,9; 12,0, соответственно: в группе взрослого населения наблюдалось снижение показателей, тогда как в группах детей и подростков – рост (Покровский В.И., Брико Н.И., 2006).

Степень разработанности темы

Исследований, посвященных оценке бремени стрептококковой группы А инфекции в России за последние годы, не проводилось. Крайне мало работ, посвященных описанию современных клинико-эпидемиологических проявлений стрептококковой (группы А) инфекции. Кроме того, практически во всех странах мира за исключением России осуществляется мониторинг распространенности *emm*-типов возбудителя. На острове Тайвань при инвазивной СГА-инфекции наиболее часто выделяли *emm*-типы: 13, 81 и 106, в Гонконге - 1, 4, 12. В Дании чаще выделяли *emm1*, во Франции - *emm1* и *emm28*, в Норвегии - *emm1*, *emm3* и *emm28* типы (Meisal R., 2008; Chan J.C.K., 2009; Henriet S., 2010; Chiang-Ni Ch., 2011).

В связи с этим, многократно возрастает роль исследований, посвященных изучению распространенности тяжелых инвазивных форм СГА-инфекции, молекулярно-биологических свойств возбудителей, проведение которых особенно актуально на территории крупных городов и особенно такого мегаполиса как Москва. В отечественной практике подобных исследований практически не проводилось или они были посвящены отдельным сторонам проблемы. Результаты таких исследований позволят оценить масштабы проблемы и предложить направления оптимизации системы эпидемиологического надзора за СГА-инфекцией.

Цель исследования

Изучить эпидемиологические проявления различных клинических форм стрептококковой (группы А) инфекции для научного обоснования направлений оптимизации эпидемиологического надзора за инвазивной стрептококковой (группы А) инфекцией.

Задачи исследования

1. Изучить современные эпидемиологические проявления различных форм стрептококковой (группы А) инфекции в Российской Федерации.
2. Дать комплексную оценку и характеристику эпидемиологической и социальной значимости СГА инфекции в масштабах страны.
3. Оценить распространенность инвазивной СГА-инфекции в условиях многопрофильной медицинской организации и дать ее этиологическую характеристику.

4. Провести анализ молекулярно-биологических свойств стрептококков группы А, выделенных от больных с инфекцией мягких тканей.

5. Обосновать и предложить направления совершенствования эпидемиологического надзора за инвазивной стрептококковой (группы А) инфекцией.

Научная новизна исследования

- представлена комплексная клинико-эпидемиологическая характеристика стрептококковой (группы А) инфекции и дана оценка ее эпидемиологической и социальной значимости в России в последние годы;

- научно обоснована необходимость и определены направления совершенствования системы эпидемиологического надзора;

- впервые определена распространенность и дана характеристика ИСИ в условиях гнойно-хирургического отделения одного из многопрофильных стационаров г. Москвы;

- впервые выявлены преобладающие *emm*-типы СГА у больных ИСИ и дана их сравнительная характеристика со штаммами возбудителя, выделенными от больных с другими клиническими проявлениями СГА-инфекции;

- впервые оценена возможная связь антибиотикорезистентности СГА и принадлежности к определенным *emm*-типам, а также наличия генов эритрогенных токсинов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что стрептококковая (группы А) инфекция продолжает оставаться в числе актуальных проблем здравоохранения страны и наносить значительный социально-экономический ущерб.

Научно обоснованы и предложены направления оптимизации эпидемиологического надзора за инвазивной СГА-инфекцией, реализация которых повысит качество как информационно-аналитической, так и диагностической подсистем эпидемиологического надзора для принятия адекватных управленческих решений.

Определена необходимость проведения *emm*-типирования для выявления эпидемиологических связей и установления широты циркуляции высоковирулентных штаммов СГА. Продемонстрирована возможность использования коммерческих тест-систем для экспресс-идентификации СГА у пациентов с инфекцией мягких тканей. Результаты исследования обосновывают тактику выбора антимикробных препаратов при лечении инвазивных форм СГА-инфекции.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационного исследования построена в соответствии с поставленной целью исследования. Программа исследования включает эпидемиологические (описательные, аналитические) и молекулярно-биологические методы, статистический анализ. Данные, полученные в результате исследования, проанализированы и изложены в главах результатов диссертационного исследования. Дано заключение, сформулированы выводы, предложены практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. В России в 2009-2016гг. отмечается снижение обобщенных показателей заболеваемости скарлатиной, ОРЛ и ХРБС. Заболеваемость и распространенность ОРЛ

и ХРБС в последние годы имели разнонаправленную тенденцию: отмечен рост заболеваемости и снижение показателей распространенности. Отмечено выраженное снижение числа случаев и дней временной нетрудоспособности, вызванных ревматизмом (ОРЛ+ХРБС). Смертность населения России от ревматизма также достоверно снижалась.

2. Выделенные от больных с инфекцией мягких тканей культуры стрептококка группы А были гетерогенны не только по М – белку, но и по наличию фаговых токсинов и фаговых интеграз. Все культуры возбудителя, связанные с инвазивной СГА-инфекцией, содержали ген *speB*. В то же время, гены *speA* и *speC* в два раза чаще обнаруживались среди культур, выделенных при инвазивной, чем неинвазивной СГА инфекции.

3. Оптимизация системы эпидемиологического надзора за стрептококковой (группы А) инфекцией базируется на учете полиморфности клинических проявлений ИСИ, высокой вероятности тяжелых септических осложнений при несвоевременной диагностике и молекулярно-биологических особенностях циркулирующего возбудителя.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов исследования обусловлена соответствием его критериям доказательной медицины, репрезентативностью, достаточным объёмом выборки, использованием современных эпидемиологических и статистических методов исследования.

Результаты исследований по теме диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических мероприятиях: на конференции, посвященной 80-летию кафедры эпидемиологии и доказательной медицины (Москва, 2011г.), на XVIII Lancefield International Symposium (Италия, 2011г.), конференции молодых ученых (Москва, 2012г.), на Конгрессе по лабораторной медицине (Москва 2015г.), на IX Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва 2017г.), на межкафедральной конференции кафедры эпидемиологии и доказательной медицины МПФ, кафедры медицинской информатики и статистики МПФ, кафедры эпидемиологии института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Москва, 5 апреля 2018г.).

Результаты исследований использованы при подготовке:

- Федеральных клинических рекомендаций «Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции» (Ремедиум, 2013г. С. 56).
- Санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3149-13 "Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции".
- Материалов, используемых в учебном процессе на кафедре эпидемиологии и доказательной медицины.

Личный вклад автора

Автором лично были выполнены все эпидемиологические исследования, включая сбор первичных данных по заболеваемости и распространенности ОРЛ, ХРБС, скарлатине, сепсису и стрептококковой септицемии. Также лично были собраны архивные данные гнойно-хирургического отделения ГКБ №23. Вся полученная информация систематизирована, обработана статистически и проанализирована.

Автор является соисследователем в проведении рандомизированных лабораторных исследований по изучению некоторых молекулярно-биологических

характеристик стрептококка группы А при инфекции мягких тканей (транспортировка образцов, установление *emm*-типов и *emm*-подтипов образцов, сбор информации из историй болезни пациентов, от которых брались культуры, систематизация, статистическая обработка и анализ полученной информации). Доля участия автора в сборе материала составляет 90%, в обобщении материала - 100%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.02.02 – эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования, специальности, конкретно пунктам 2 и 5 паспорта специальности эпидемиология.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 22 печатные работы, 8 из которых в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 176 страницах печатного текста. Состоит из введения, 9 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 38 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

1. Используемые материалы

Работа выполнялась на базе кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в рамках темы «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования» (№ 01201168237). В рамках проведения научной работы для решения поставленных задач использовались описательные и аналитические эпидемиологические приемы, ретроспективный эпидемиологический анализ, а также анализ учетной и отчетной медицинской документации.

В ходе исследования был выполнен поиск и анализ литературы по проблеме стрептококковой (группы А) инфекции, особенностям и характеристике инвазивных форм в научных электронных библиотеках PubMed, Elibrary, Web of Science, Scopus.

Эпидемиологический раздел был посвящен оценке заболеваемости и распространенности основных регистрируемых проявлений стрептококковой (группы А) инфекции и сепсиса в Российской Федерации. В Таблице 1 представлены материалы, которые использовались для анализа.

Таблица 1 - Формы государственной статистической отчетности, используемые для анализа данных о заболеваемости, распространенности, смертности и временной нетрудоспособности основных регистрируемых проявлений СГА-инфекции и сепсиса

Период исследования	Материалы, статистические формы	Показатели	Формы болезни	Методы
2009-2016гг.	«Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (форма №2)	заболеваемость	Скарлатина	Ретроспективный эпидемиологический анализ
		заболеваемость	Стрептококковая септицемия	
		частота встречаемости	Сепсис	
2009-2016гг.	«Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (форма №12)	заболеваемость	ОРЛ	Ретроспективный эпидемиологический анализ
		распространенность		
		заболеваемость	ХРБС	
		распространенность		
		заболеваемость	Ревматизм (ОРЛ+ХРБС)	
распространенность				
2009-2016гг.	«Сведения о причинах временной нетрудоспособности» (форма 16-ВН)	число дней временной нетрудоспособности число случаев временной нетрудоспособности	ОРЛ	Ретроспективный эпидемиологический анализ
		число дней временной нетрудоспособности число случаев временной нетрудоспособности	ХРБС	
2009-2016гг.	Ежегодные сборники «Медико-демографические показатели Российской Федерации»	Смертность	ОРЛ	Ретроспективный эпидемиологический анализ
		Смертность	ХРБС	Ретроспективный эпидемиологический анализ
2009-2016гг.	«Смертность населения Российской Федерации» (форма №С-51)	Смертность	Сепсис	Ретроспективный эпидемиологический анализ

Все вышеперечисленные сведения содержали информацию по Российской Федерации. Данные о заболеваемости и распространенности ОРЛ и ХРБС были взяты как для всего населения, так и для отдельных возрастных групп. Такими группами являлись дети 0-14 лет, подростки 15-17 лет, взрослые и взрослые старше трудоспособного возраста (ВСТВ), с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин (форма №12). Кроме того, были проанализированы данные о временной нетрудоспособности и смертности, связанной с ревматизмом (ОРЛ, ХРБС). Для скарлатины выделялось три группы – дети 0-14 лет, подростки 15-17 лет и взрослые (форма №2). Для анализа частоты встречаемости и смертности, связанных с сепсисом, было выделено две группы: дети 0-17 лет и взрослые (форма №2 и форма №С-51).

На базе ГКБ № 23 был проведен анализ архивных данных (Таблица 2) отделения гнойной хирургии для последующей оценки распространенности инвазивной стрептококковой инфекции. Период исследования составил 4 года.

Таблица 2 - Материалы, используемые для оценки распространенности инвазивной СГА-инфекции в гнойно-хирургическом отделении ГКБ № 23.

Материалы	Методы	Период исследования
4750 историй болезни	Статистические программы Microsoft Office Excel 2010	2008-2011 гг.

Лабораторные исследования проводились с использованием методов, представленных в Таблице 3.

Таблица 3 - Описание исследуемых групп и методов исследования.

Материалы	Период исследования	Методы	Дизайн исследования
<p><u>Исследование:</u></p> <p>Культуры, выделенные:</p> <p>от больных с инвазивной СГА-инфекцией мягких тканей (n=33),</p> <p>группа сравнения – культуры от больных с неинвазивной СГА-инфекцией мягких тканей (n=64)</p>	2008-2011 гг.	<p>-классический микробиологический метод (идентификация СГА методом латекс-агглютинации с использованием набора реагентов для групповой идентификации «Slidex Strepto-Kit BioMerieux» (BioMerieux, Франция);</p> <p>-<i>emm</i>-типирование культур СГА в соответствии с протоколами, рекомендованными Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США);</p> <p>- наличие генов бактериофаговых интеграз <i>int2</i>, <i>int3</i>, <i>int4</i>, <i>int5</i>, <i>int6</i>, <i>int7</i>, <i>int49</i> и бактериофаговых токсинов <i>speA</i>, <i>speC</i>, <i>speI</i>, <i>speH</i>, <i>speL</i>, <i>ssa</i>, <i>sla</i> а также генов токсина <i>speB</i> и <i>speJ</i>, кодируемого хромосомой, определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)*;</p> <p>- чувствительность <i>S. pyogenes</i> к антибиотикам (с определением минимальной подавляющей концентрации) исследовали методом микроразведений в катион-сбалансированном бульоне Мюллера-Хинтон</p>	Проспективное рандомизированное исследование

**Определение генов бактериофаговых интеграз проводилось совместно с НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург и Санкт-Петербургским государственным университетом.*

2. Методологические основы эпидемиологического исследования

Было выполнено описательное сплошное ретроспективное эпидемиологическое исследование, основным методом которого являлся эпидемиологический анализ, а также статистические методы. Проанализированы уровни и динамика многолетней заболеваемости и распространенности острой ревматической лихорадки, хронических ревматических болезней сердца, скарлатины, сепсиса в целом и для различных возрастных групп населения на территории Российской Федерации. Период исследования - 2009-2016 гг. Для анализа заболеваемости совокупного населения с

использованием абсолютных величин рассчитывались интенсивные показатели заболеваемости и распространенности.

Для полученных временных рядов рассчитывались средние значения ряда и среднегодовой темп прироста показателей. Проводилось выравнивание рядов методом наименьших квадратов. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $t > 2$, $p < 0,05$. Полученные данные использовались для построения арифметических графиков. Каждый график содержал динамику заболеваемости, линию тенденции (теоретическая заболеваемость).

Такой же алгоритм действий использовался для анализа временной нетрудоспособности (ВН) и смертности. Были рассчитаны тенденции, оценена достоверность и направленность каждой тенденции, проведена их сравнительная оценка.

Кроме того, была оценена распространенность инвазивной СГА-инфекции в гнойно-хирургическом отделении ГКБ № 23 в 2008-2011 гг. (Таблица 2). Для сбора данных использовалась специальная анкета. Эта анкета была разработана Брико Н.И. и соавторами и представлена в Методических указаниях МУ 3.1.1885—04. Всего было обработано 4750 историй болезни. Статистический анализ материалов исследования осуществляли с использованием статистических программ Microsoft Office Excel 2010, IBM SPSS Statistics 20.0, программ «Epi Info».

3. Методы молекулярно-биологических исследований

Лабораторное исследование (*in vitro*) было проведено с мая 2008 г. по март 2011 г. (Таблица 3). Исследовали биологический материал от больных со стрептококковой инфекцией (группы А) мягких тканей гнойно-хирургического отделения ГКБ № 23 ($n=97$).

Биологический материал был получен от больных с инфекцией мягких тканей при первичном нарушении целостности кожного покрова во время операции. Образец биоматериала засеивали на кровяной агар с 5% крови барана. После учета результатов первичного посева выделяли чистую культуру и культивировали ее в бульоне Todd-Hewitt в течение 18 часов при 37°C. Идентификацию стрептококков группы А проводили методом латекс-агглютинации с использованием набора реагентов для групповой идентификации (Slidex Strepto-Kit bioMerieux, Франция). Основную часть молекулярно-генетических процедур (выделение геномной ДНК, ПЦР-реакция, электрофорез) осуществляли в соответствии с описанными рекомендациями (Маниатис Т., 1984).

Наличие генов бактериофаговых интеграз *int2*, *int3*, *int4*, *int5*, *int6*, *int7*, *int49* и бактериофаговых токсинов *speA*, *speC* (Таблица 4), а также гена токсина *speB*, кодируемого хромосомой, определяли методом ПЦР (Suvorov A.N., 2009).

Таблица 4 - ПЦР-праймеры, используемые для анализа стрептококковых бактериофагов.

Гены	Праймеры	Размер	Номер в GenBank
<i>speA</i>	tcgcaagaggtatttctca	336	SpyM3_1301
<i>speC</i>	tcgagggtaaattttcaacg	200	M6_Spy1196
<i>speI</i>	ccgccatttcaggtagttt	400	SPy1007
<i>speH</i>	gtgaatgtccagggaaaagg	310	SPy1008
<i>speL</i>	ggaaaaagaggacgcaagt	334	SPY560764
<i>ssa</i>	tgatcaaatattgctccaaggtg	502	SpyM3_0920
<i>sla</i>	gtggttttgcaaccttgat	310	M6_Spy0983
<i>speJ</i>	ttgccattgatcgcaattt	346	SPy0436
<i>int2</i>	tggtcttcgtagaggggaga	435	SpyM3_0681
<i>int3</i>	cttttaaggggcaccacaa	413	Spy0655
<i>int4</i>	tagatgaatggtggcgctt	435	Spy1488
<i>int5</i>	ctggcaacgtcttcaagt	420	Spy0937
<i>int6</i>	taaagcgttcaatccctgct	468	Spy2122
<i>int7</i>	gcaatagccatttctgtgt	427	M6_Spy1026
<i>int49</i>	tcagcttacggtaaagcctcag	400	Spy49_0370

Аmplификацию фрагмента гена *speB* проводили с использованием праймеров: 5'-ACTTATGCTGGTACCGCTGAG-3'; 5'-GAGAGCTACCTGCAGAACCAC-3', *speF* – tatccgaatgtatccatgcaa. *Emm*-типирование культур СГА проводили согласно стандартным протоколам, рекомендованным Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) [http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/protocol_emm-type.htm]. Фрагменты ДНК выделяли из агарозного геля посредством набора "Bacterial Genomic DNA Miniprep kit" («Axygen», США). Секвенирование ДНК проводили с использованием набора BigDye v.3.1 (Applied Biosystems) на анализаторе ABI 3130x1 согласно инструкции производителя. С целью установления *emm*-типа и *emm*-подтипа штаммов полученные последовательности сравнивали с данными, опубликованными в Streptococcus pyogenes emm-sequence database [<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepblast.htm>].

Исследование антибиотикочувствительности культур СГА проводилось к 12 препаратам, которые широко используются для лечения инфекции мягких тканей: хлорамфеникол, азитромицин, кларитромицин, клиндамицин, эритромицин, левофлоксацин, линезолид, моксифлоксацин, пенициллин, тетрациклин, триметоприм, ванкомицин. Определение чувствительности к антибиотикам проводили методом микроразведений в катион-сбалансированном бульоне Мюллера-Хинтон (BBL, США) с добавлением лизированной лошадиной крови (итоговая концентрация - 5%). Для приготовления бактериальной суспензии чистую суточную культуру микроорганизмов разводили в стерильном 0,9% растворе хлорида натрия до мутности, эквивалентной 0,5 по стандарту МакФарланда. Инкубация микротитровальных планшетов проводилась при температуре 35°C в течение 18±2 ч в обычной атмосфере. Первую наименьшую концентрацию антибиотика (из серии последовательных разведений), где визуально не определялся бактериальный рост считали минимальной подавляющей концентрацией (МПК) в соответствии с рекомендациями CLSI-2013 SR. Контроль качества с использованием контрольного штамма *S. pneumonia* ATCC 49619 проводился при каждой постановке чувствительности. Интерпретация результатов определения чувствительности производилась согласно критериям Европейского комитета по определению чувствительности (EUCAST, v. 4.1.).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проявления заболеваемости скарлатиной в России в 2009-2016гг.

Всего за 2009-2016гг. было зарегистрировано 375,6 тыс. случаев скарлатины. Ежегодно скарлатиной болеет в среднем 46,9 тыс. человек, среди которых 45,9 тыс. – дети до 14 лет.

Многолетняя динамика заболеваемости скарлатиной за 8 исследуемых лет в Российской Федерации характеризовалась достоверной выраженной тенденцией к снижению ($t=72,9$; $p<0,05$). Средний темп прироста (СТП) составил -11,9%. Среднемноголетний показатель заболеваемости скарлатиной за исследуемый период времени - 32,6 на 100 тыс. населения.

Анализ заболеваемости скарлатиной по возрастным группам в РФ за 2009-2016гг. показал достоверное снижение показателей во всех группах. Среднемноголетние величины составили 202,9 на 100 тыс. населения среди детей до 14 лет, 11,9 на 100 тыс. населения среди подростков 15-17 лет и 0,9 на 100 тыс. населения среди взрослых. СТП составил -15,1%, -14,8% и -16,4% соответственно. Основную долю среди заболевших составила группа детей до 14 лет (97%).

Заболеваемость ревматизмом населения России в последние годы

За исследуемый период времени в Российской Федерации заболеваемость ОРЛ характеризовалась достоверной ($t=3,8$; $p<0,05$) умеренной тенденцией к росту (СТП=2,5%). Среднемноголетний показатель заболеваемости за исследуемый период составил 2,0 случаев на 100 тыс. населения (Рисунок 1). Анализ заболеваемости ОРЛ по возрастным группам показал, что рост заболеваемости ОРЛ среди всего населения обусловлен ростом показателей в группе взрослых (СТП=5,5%), удельный вес которых в среднем составил 64%. В группах детей до 14 лет, подростков 15-17 лет и взрослых старше трудоспособного возраста отмечалось достоверное снижение показателей заболеваемости ОРЛ. Группой риска были подростки 15-17 лет со среднемноголетним показателем заболеваемости 6,2 на 100 тыс. населения.

Распространенность ОРЛ за исследуемый период в РФ отличалась от заболеваемости прямо противоположной достоверной ($t=53,8$; $p<0,05$) тенденцией к снижению (СТП=-29,2%). Среднемноголетний показатель составил 3,0 случаев на 100 тыс. населения (Рисунок 2). Снижение показателей распространенности ОРЛ наблюдалось во всех возрастных группах. Группой риска также были подростки 15-17 лет со среднемноголетним показателем 8,3 случая на 100 тыс. населения.

При анализе многолетней динамики заболеваемости ХРБС в РФ за период 2009-2016гг. была отмечена достоверная ($t=3,8$; $p<0,05$) тенденция к росту (СТП=1,1%). Среднемноголетний показатель заболеваемости ХРБС составил 9,7 случаев на 100 тыс. населения (Рисунок 3). Рост общей заболеваемости ХРБС был обусловлен ростом заболеваемости в группе взрослых старше трудоспособного возраста, удельный вес которых составил 22%.

За период 2009-2016гг. в среднем ХРБС были распространены среди 264 тыс. человек. При оценке распространенности ХРБС была выявлена достоверная ($t=28,9$; $p<0,05$) тенденция к снижению (Рисунок 4). Средний темп прироста составил -2%. Среднемноголетний показатель заболеваемости за исследуемый период составил 183,1 случая на 100 тыс. населения. Снижение показателей распространенности отмечалось во всех возрастных группах.

Характеристика эпидемиологических проявлений суммарного ревматизма (ОРЛ и ХРБС) также показала разнонаправленные тенденции заболеваемости и распространенности. Заболеваемость ревматизмом отличалась достоверной ($t=5,0$; $p<0,05$) тенденцией к росту, тогда как распространенность достоверно ($t=35,4$; $p<0,05$) снижалась (Рисунок 1 и 2). СТП составили 1,4% и -2,4% соответственно. Среднегодовые показатели распространенности в целом по стране были в 16 раз выше показателей заболеваемости ревматизмом (186,0 и 11,6 на 100 тыс. населения соответственно).

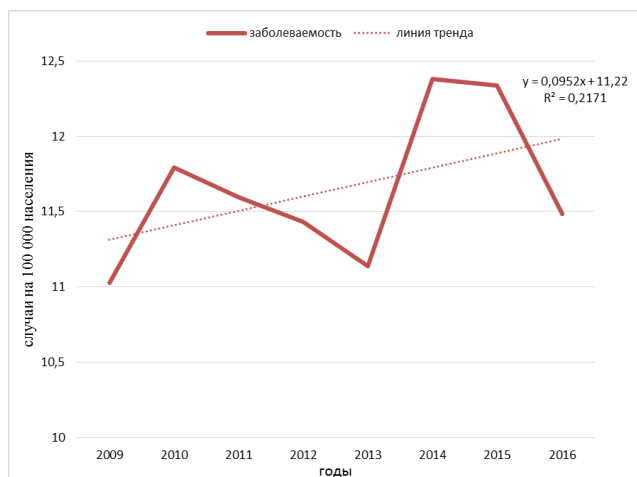


Рисунок 1 - Многолетняя динамика заболеваемости суммарным ревматизмом среди всего населения России в 2009-2016гг. (на 100 тыс. населения)

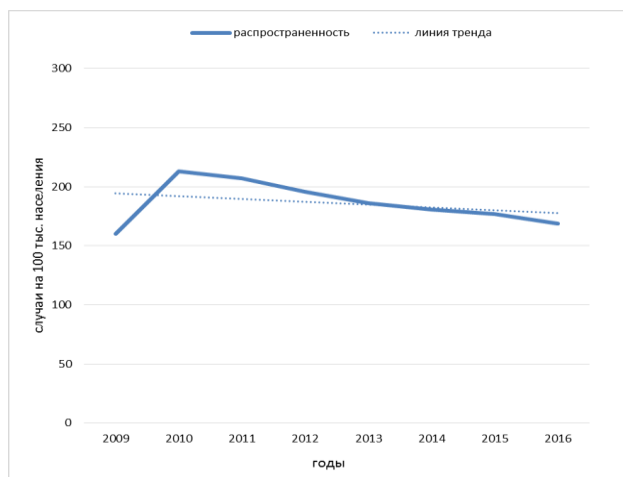


Рисунок 2 - Многолетняя динамика распространенности суммарного ревматизма среди всего населения РФ в 2009-2016 гг. (на 100 тыс. населения)

В Российской Федерации за исследуемый период времени среди работоспособного населения было отмечено снижение числа случаев и числа дней ВН, связанных с ревматизмом (ОРЛ и ХРБС). СТП составил -6% и -9% соответственно. Всего из-за ревматизма было пропущено 2,3 млн. рабочих дней (каждый год в среднем 291,5 тыс. рабочих дня). Длительность одного случая болезни в среднем составляла 19 дней (Таблица 5).

Таблица 5 - Среднегодовые показатели временной нетрудоспособности, вызванной ревматизмом у работающих в России за период 2009-2016гг.

Показатель	Россия		
	Абсолютные величины	‰	СТП %
Число случаев ВН	14919	1,8	-6
Число дней ВН	291498	34,3	-9
Длительность одного дня ВН	19	-	-

За период 2009-2016гг. на территории Российской Федерации было официально зарегистрировано 20,6 тыс. случаев смерти, связанной с ревматизмом (ОРЛ и ХРБС). С 2010г. смертность от ревматизма достоверно снижается ($t=4,3$; $p<0,05$). Среднегодовой показатель смертности в последние годы составил 1,8 на 100 тыс. населения. Смертность от ревматизма среди детей 0-17 лет практически не встречалась (всего за 2009-2016гг. было зарегистрировано 7 смертей). Ежегодно от ревматизма (ОРЛ и ХРБС) умирает 2,5 тыс. человек.

В Российской Федерации частота встречаемости сепсиса достоверно снижалась ($t=12,5$; $p<0,05$) за исследуемый период времени (СТП=-6,4%). Среднемноголетний показатель составил 3,3 случая на 100 тыс. населения. Всего за 2009-2016гг. было зарегистрировано 38,5 тыс. случаев сепсиса. Доля взрослого населения среди всех случаев сепсиса преобладала (87,7%). Среди взрослых частота регистрации сепсиса была в 2 раза выше, чем среди детей 0-17 лет (4,8 и 2,3 случая на 100 тыс. населения соответственно). В среднем за исследуемый период времени летальность от сепсиса составила 19%. Смертность от сепсиса также достоверно снижалась ($t=39,1$; $p<0,05$). Среднемноголетний показатель составил 0,6 на 100 тыс. населения. Среди взрослых этот показатель был в 2,5 раза выше, чем среди детей до 17 лет (1,0 и 0,4 на 100 тыс. соответственно).

Включение в официальную регистрацию стрептококковой септицемии в 2014 году является первым шагом на пути к усовершенствованию информационной подсистемы системы эпидемиологического надзора за СГА-инфекцией. Однако полученные данные не позволяют судить об истинном масштабе распространенности ИСИ. Так, за 2014-2016гг. было зарегистрировано всего 39 случаев стрептококковой септицемии. Наибольшее число случаев (23) было зарегистрировано в 2014 году, из них 5 случаев - со смертельным исходом. В последующие годы было выявлено 16 случаев (по 8 случаев в каждом году).

Общая (суммарная) эпидемиологическая характеристика СГА-инфекции

В целом, за период 2009-2016гг. в Российской Федерации по данным официальной регистрации было зафиксировано около 2,5 млн. случаев заболеваний, непосредственно связанных со стрептококком группы А, среди которых 510 тыс. случаев были выявлены впервые. В среднем ежегодно регистрировалось 63,8 тыс. случаев СГА-инфекции. Из них среди детей до 14 лет - 47 тыс. случаев (75%), среди подростков - 869 случаев (1%), среди взрослых - 11,7 тыс. случаев (19%) и среди взрослых старше трудоспособного возраста - 3,5 тыс. случаев (5%). За исследуемый период времени общая (суммарная) заболеваемость СГА-инфекцией (скарлатина, ОРЛ и ХРБС) в Российской Федерации характеризуется незначительным достоверным снижением показателей ($t=5,0$ $p<0,05$) со среднемноголетним значением 15,0 на 100 тыс. населения (СТП= -1,5%). Группой риска были дети до 14 лет. Среднемноголетние показатели в этой группе составили 207,0 на 100 тыс.

Таблица 6 – Заболеваемость, распространенность и смертность, связанные с СГА-инфекцией среди населения РФ в 2009-2016гг.

Показатели		Г ср., ⁰ /0000	Абсолютные средние величины	СТП, %
ОРЛ	заболеваемость	2,0	2859	2,5
	распространенность	3,0	4254	-29,2
ХРБС	заболеваемость	9,7	13954	1,1
	распространенность	183,1	264044	-2,0
Ревматизм (ОРЛ+ХРБС)	заболеваемость	11,6	16813	1,4
	распространенность	186,0	268299	-2,4
Скарлатина	заболеваемость	32,6	46944	-11,9
Смертность от ревматизма (ОРЛ+ХРБС)		1,8	2579	-12,5
Общая заболеваемость СГА-инфекцией		44,2	63758	-8,4

Анализ распространенности СГА-инфекции также показал достоверное снижение показателей с 2010 года ($t=60,9$; $p<0,05$). СТП составил -3,8%. Среднемноголетний показатель распространенности – 218,6 случаев на 100 тыс. населения. В среднем в России СГА-инфекция была ежегодно распространена среди 315 тыс. человек. Среди них было зарегистрировано более 50 тыс. детей (15%), подростков - 2,5 тыс. (1%), взрослых - 184,9 тыс. (57%) и взрослых старше трудоспособного возраста – 89,3 тыс. человек (27%). Основную долю в общей распространенности СГА-инфекции составило взрослое население. Несмотря на то, что данные официальной регистрации выявили достоверное снижение заболеваемости и распространенности СГА-инфекции, стоит отметить, что указание на стрептококковую этиологию имеется и в других рубриках учетной формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (заболеваниях верхних дыхательных путей, кожи, почек).

Распространенность и микробиологическая характеристика стрептококковой (группы А) инфекции мягких тканей в гнойно-хирургическом отделении многопрофильного стационара в г. Москве

За исследуемый период времени в отделении гнойной хирургии был выявлен 2571 случай инфекции мягких тканей. Наиболее частыми диагнозами при инфекции мягких тканей за 2008-2011гг. были абсцессы - 24%, раны - 18%, флегмоны – 17%. В 4,5% случаях инфекции мягких тканей осложнялись сепсисом. Средний возраст больных составил 47 лет. В среднем пациенты проводили в стационаре 13 дней. Среди микроорганизмов, выделяющихся в гнойно-хирургического отделения более 70% составляли культуры *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes* (Рисунок 3). Всего за исследуемый период времени в ГКБ №23 было выявлено 132 случая (5%) инвазивной инфекции мягких тканей, при которой в 25% случаях выделялся *S. pyogenes* (Рисунок 4).

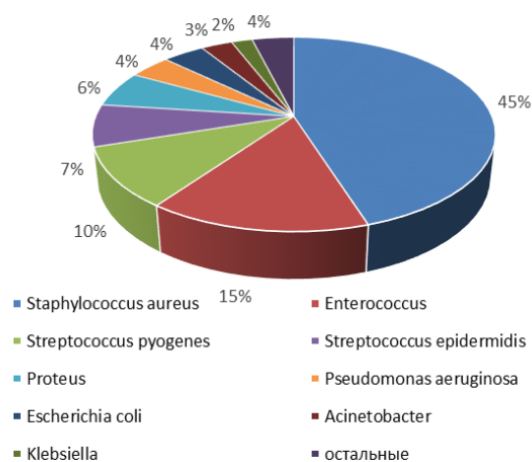


Рисунок 3 - Возбудители, выделенные при инфекции мягких тканей в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №23 г. Москвы за 2008-2011гг. (%)

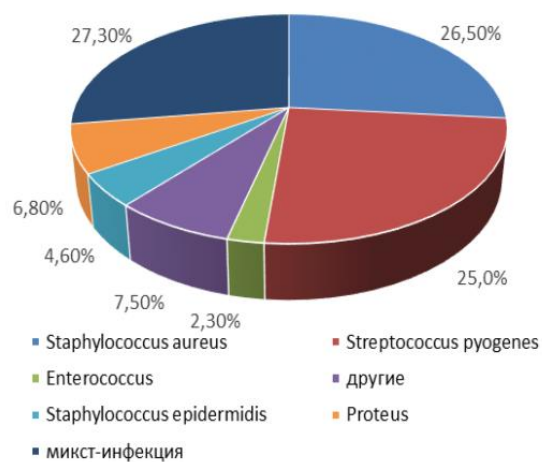


Рисунок 4 - Удельный вес различных возбудителей при инвазивной инфекции мягких тканей в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №23 г. Москвы в 2008-2011гг. (%)

На протяжении всего периода наблюдения было зарегистрировано 33 случая инвазивной инфекции мягких тканей, связанной с монокультурами *S. pyogenes* и 13

случаев – с микст-инфекцией (*S. pyogenes* и другие микроорганизмы). В целом, было зарегистрировано 46 случаев инвазивной стрептококковой (группы А) инфекции мягких тканей.

Наиболее частыми проявлениями инвазивной инфекции, вызванной монокультурами пиогенного стрептококка, были: некротизирующая инфекция, сепсис, септикопиемия, некротический фасциит. В 22 случаях (51,5%) травма была определена как пусковой механизм развития тяжелой формы СГА-инфекции. Реже триггером служило внутривенное введение наркотиков (4 случая или 12,1%).

Всего за исследуемый период среди культур с инвазивной СГА-инфекцией было выделено 20 различных *emm*-типов возбудителя, среди которых наиболее распространенными были типы *emm28*, *emm66* и *emm88*. Некоторые из них (*emm28* и *emm64*) обнаружены исключительно у больных ИСИ, другие вызывали заболевания различной степени тяжести. *Emm*-типы: 1, 64, 66 и 77 были выделены от больных с летальным исходом. Необходимо отметить, что во всех четырех случаях заболевание начиналось с тупой травмы, а в стационар больные попадали в течение 48-ми часов после первых признаков заболевания в особо тяжелом состоянии. Трое пациентов умерли от стрептококкового токсического шока. Ген *speV*, кодирующий цистеин протеазу, был определен у всех исследуемых культур. Экспрессия *SpeV* была отмечена у всех инвазивных штаммов. Среди инвазивных инфекций в 24% (8 случаев) выделялся ген *SpeA*, в 51,5% (17 случаев) - *SpeC*, при неинвазивных в 11% (7 случаев) и в 25% (16 случаев) соответственно. Только у штаммов, выделенных от больных инвазивной СГА - инфекцией с особо тяжелым течением (*emm28*, 186 и *emm49*) встречались все 4 исследуемых эритрогенных токсина. Исследования показали, что штаммы СГА, вызывающие ИСИ, оказались крайне гетерогенны по наличию фаговых токсинов и фаговых интеграз (Таблица 7).

Таблица 7 - Распространенность генов интеграз и токсинов среди штаммов СГА, выделенных от больных инвазивными стрептококковыми инфекциями

Ген	Номера штаммов и <i>emm</i> - типы								
	16-10 <i>emm186</i>	20-09 <i>emm73</i>	28-11 <i>emm49</i>	16-09 <i>emm1</i>	23-11 <i>emm88</i>	09-11 <i>emm1</i>	24-11 <i>emm84</i>	12-09 <i>emm64</i>	19-09 <i>emm64</i>
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>	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Примечание: «+» - наличие гена, «-» - отсутствие.

Все исследуемые культуры СГА обнаружили чувствительность к пенициллину, ванкомицину, линезолиду, моксифлоксацину, триметоприму и левофлоксацину (Таблица 8). Ко всем исследуемым антибиотикам был чувствителен 41 (46,6%) штамм (13 с инвазивной инфекцией).

Таблица 8 - Распределение культур по *emt*-генотипам и чувствительности к антибиотикам

<i>Etm</i> -типы, вызвавшие (N штаммов)	<i>Etm</i> -типы, Вызвавшие Неинвазивные формы СИ (N штаммов)	Число штаммов			Антибиотики и наличие к нему резистентности						
		N	N	N неи	А	КЛА	ЭРИ	Х	КЛИ	Л	Т
1.0 (1) 1.47 (1) 28.0 (2) 60.1 (1) 66.1 (2) 84.0 (2) 88.2 (4)	1.0 (1) 80.0 (1) 12.4 (1) 81.1 (2) 25.3 (1) 84.0 (1) 32.2 (1) 88.2 (4) 53.0 (1) 88.4 (1) 59.0 (1) 89.0 (1) 60.1 (1) 94.0 (1) 66.1 (5) 117.0 73.0 (1) 169.0	41	13	28	-	-	-	-	-	-	-
28.0 (1) 77.0 (1) 41.2 (1) 80.0 (1) 53.0 (1) 117.0 66.0 (2) 179.0 76.0 (1) 186.0	22.0 (1) 76.0 (1) 41.2 (2) 83.1 (1) 66.0 (1) 115.0 73.0 (1) 169.0 186.0	26	11	15	-	-	-	-	-	-	+
	32.2 (1)	1	-	1	+	-	+	-	-	-	-
	110.1 (1)	1	-	1	+	+	-	-	-	-	-
	169.0 (1)	1	-	1	-	-	-	-	-	+	+
64.0 (2)	122.2 (1) 169.0 (1)	4	2	2	-	-	-	+	-	-	+
73.0 (1)		1	1	-	+	+	+	-	-	-	+
44.0 (1)		1	1	-	+	-	-	+	-	-	+
	88.2 (5)	5	-	5	+	+	+	-	+	-	+
49.8 (1) 74.0 (1)	65.0 (1) 169.0 49.8 (3)	7	2	5	+	+	+	+	-	-	+

Более половины культур (45 или 51,1%) проявили резистентность к тетрациклину. К макролидам были устойчивы 15,9% культур СГА. К хлорамфениколу, клиндамицину и левофлоксацину оказались нечувствительны 12 (13,6%), 5 (5,7%) и 1 (1,1%) культура соответственно.

14 штаммов проявили устойчивость к трем и более антимикробным препаратам. Эти культуры СГА относились к семи *emt*-типам 44 (n=1), 49 (n=4), 65 (n=1), 73 (n=1), 74 (n=1), 88 (n=5), 169 (n=1). При этом все полирезистентные культуры СГА с *emt*49 и *emt*88 были устойчивы к пяти антимикробным препаратам: тетрациклину, хлорамфениколу и трем представителям макролидов (азитромицину, кларитромицину и эритромицину).

Научное обоснование направлений совершенствования эпидемиологического надзора за инвазивной стрептококковой (группы А) инфекцией

С целью оптимизации системы эпидемиологического надзора предлагается в общую систему надзора за СГА-инфекцией интегрировать мониторинг за ИСИ. Для совершенствования информационной подсистемы целесообразно внедрить стандартное определение случая ИСИ. Нами предлагается следующее определение случая инвазивной СГА-инфекции:

1) *Подтвержденный* – лабораторно подтвержденный случай СГА инфекции с выделением возбудителя из стерильной в норме среды организма^о, с наличием или отсутствием основных проявлений инвазивной инфекции;

2) *Вероятный* – случай инвазивной инфекции*, когда вид возбудителя не определен, но СГА выделен из нестерильного участка организма пациента;

3) *Подозрительный* – случай острого заболевания, при котором имеются типичные клинические проявления инвазивной инфекции*.

^оК стерильной в норме среде организма рекомендуется относить кровь, цереброспинальную жидкость, плевральную жидкость, перитонеальную жидкость, перикардальную жидкость, образцы глубоких слоев ткани, взятых во время операции, костную или суставную жидкость.

*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 ≥ 2 мг/дл или у детей в 2 раза $>$ возрастной нормы; б) коагулопатия - количество тромбоцитов $\leq 100000/\text{мм}^3$ 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;

Инвазивная СГА-инфекция характеризуется тяжестью течения, высокой вероятностью развития молниеносных форм с последующим осложнением СТШ и летальным исходом. При ИСИ происходит быстрое распространение стрептококков в тканях с последующим их разрушением. Учитывая, что ранняя диагностика затруднительна, на начальных стадиях заболевания чрезвычайно важно оперативно выявить наличие или отсутствие СГА как этиологического агента. Быстрая постановка диагноза инвазивных СГА-инфекций во всех случаях, кроме скарлатины и рожи, часто затрудняется необходимостью проведения бактериологических исследований с видовой идентификацией возбудителя, что требует времени. Предлагается для этих целей использовать экспресс-тест-системы лабораторной идентификации возбудителя. Это позволит в первую очередь сократить сроки лечения пациента и соответственно пребывания его в стационаре, предотвратить развитие особо тяжелых форм ИСИ, таких как некротизирующий фасциит, миозит, тяжелый сепсис, стрептококковый токсический шок, что, несомненно, уменьшит количество смертельных случаев, а также снизит процент инвалидизации.

Для совершенствования диагностической подсистемы эпидемиологического надзора рекомендуется на федеральном уровне создать Референс-центр по

лабораторной диагностике и микробиологическому мониторингу за СГА-инфекцией с целью более углубленного изучения молекулярно-биологических характеристик СГА с помощью современных наиболее информативных технологий, методов и подходов генотипирования. В лабораториях МО или в организациях, обеспечивающих проведение государственного санитарно-эпидемиологического надзора, рекомендуется проводить исследования по этиологической расшифровке, групповой принадлежности стрептококков и спектру чувствительности к антибактериальным препаратам. Кроме того, рекомендуется использовать метод *emm*-типирования для слежения за циркуляцией эпидемически значимых вариантов СГА. Это позволит прогнозировать изменение эпидемической обстановки и предсказать появление инвазивных форм инфекции.

Совершенствование управленческой подсистемы предусматривает координацию всех действий, направленных на реализацию системы эпидемиологического надзора за СГА инфекцией.

Кроме того, на сегодняшний день в соответствии с Программой развития здравоохранения до 2025г. информатизация медицины и внедрение электронного документооборота существенно повысит скорость получения и межведомственного обмена информацией в системе эпидемиологического надзора, а соответственно и его эффективность.

На наш взгляд, указанные выше направления действий позволят оптимизировать имеющуюся систему эпидемиологического надзора, что поможет определить истинный уровень заболеваемости ИСИ, оценить реальную эпидемиологическую и социальную значимость генерализованных форм СГА-инфекции и соответственно способствовать реализации своевременных и качественных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. В России в 2009-2016гг. отмечалось снижение обобщенных показателей заболеваемости и распространенности скарлатиной, ОРЛ и ХРБС (СТП=-8,4%). В среднем регистрировалось 63 тыс. новых случаев заболеваний (44,2 на 100 тыс. нас.), из которых 47 тыс. случаев (75%) приходятся на детей до 14 лет (207,0 на 100 тыс. детей). Динамика показателя распространенности СГА-инфекции (скарлатина, ОРЛ и ХРБС) также характеризовалась достоверной тенденцией к снижению. Наибольший вклад в распространенность СГА-инфекции принадлежал группе взрослых старше трудоспособного возраста (56,6%).

2. Отмечено снижение заболеваемости скарлатиной (с 36,5 на 100 тыс. населения в 2009г. до 22,4 на 100 тыс. населения в 2016г.) с СТП -11,9%. Ежегодно в среднем заболевает 47 тыс. человек, среди которых 36,9 тыс. - дети до 14 лет (97%). Среднемноголетние показатели заболеваемости в этой группе составили 202,9 на 100 тыс. детей (СТП = - 15,1%). Общая заболеваемость скарлатиной за 8 лет снизилась на 38,4%.

3. Заболеваемость и распространенность ОРЛ и ХРБС в последние годы имели разнонаправленную тенденцию: отмечен достоверный рост заболеваемости и снижение показателей распространенности. В среднем каждый год ОРЛ заболело 2,8 тыс. человек, а ХРБС – 14 тыс. человек. Основной удельный вес в распространенности ревматизма (ОРЛ и ХРБС) принадлежал группе взрослых (71%) и взрослым старше

трудоспособного возраста (32%). Показатели распространенности и ОРЛ, и ХРБС в последние годы снизились до 1,9 и 166,9 случаев на 100 тыс. населения (на 73,7% и 7,6% соответственно). Смертность населения России от ревматизма в последние годы достоверно снижалась. В среднем ежегодно умирало 2,5 тыс. человек (1,8 сл. на 100 тыс. нас.).

4. Показано выраженное снижение числа случаев и дней временной нетрудоспособности населения, вызванных ревматизмом (ОРЛ+ХРБС). В среднем в последние годы ежегодно регистрировалось 14,9 тыс. случаев и 291,5 тыс. дней нетрудоспособности (1,7 сл. и 34 пропущенных рабочих дня на 10 тыс. работоспособного населения). Длительность одного случая болезни составляла в среднем 19 дней.

5. Среднемноголетний показатель частоты сепсиса составил 3,3 случая на 100 тыс. населения при тенденции к снижению (СТП= -6,4%). Среди взрослых сепсис регистрировался в 2 раза чаще, чем среди детей 0-17 лет (4,8 и 2,2 случая на 100 тыс. нас. соответственно ($t=22,1$; $p<0,05$)). Летальность от сепсиса за исследуемый период времени в среднем составила 19%. Смертность от сепсиса также достоверно снижалась при среднемноголетнем уровне 0,6 на 100 тыс. населения. Среди взрослых этот показатель был в 2,5 раза выше, чем среди детей до 17 лет (1,0 и 0,4 на 100 тыс. соответственно ($t=11,6$; $p<0,05$)).

6. Установлено, что инвазивная инфекция мягких тканей встречалась в 5% случаев среди пациентов в отделении гнойной хирургии многопрофильной клинической больницы. В 25% случаев от больных выделялся только стрептококк группы А, в 9,8% отмечена микст-инфекция (стрептококк группы А и другой возбудитель).

7. Среди культур СГА, выделенных от пациентов с инвазивной инфекцией выявлено 20 различных *emm*-типов возбудителя. Наиболее распространенными были типы *emm28*, *emm66* и *emm88*. Ген *speV* присутствовал у всех исследуемых культур СГА. Выделенные от больных с инфекцией мягких тканей культуры стрептококка группы А были гетерогенны не только по *emm*-типам, но и по наличию фаговых токсинов и фаговых интеграз. В то же время, ген *speC* в два раза чаще обнаруживался среди культур, выделенных при инвазивной, чем неинвазивной СГА-инфекции (ОР=2,06 (ДИ: 1,2-3,5; $p<0,05$)).

8. Все исследуемые культуры стрептококков были чувствительны к пенициллину. В то же время 14 штаммов (15,9%) обладали устойчивостью к трем и более антимикробным препаратам и были представлены *emm* генотипами: 44.0, 49.8, 65.0, 74.0, 88.2, 169.2. Более половины культур СГА (51,1%) с инфекцией мягких тканей были резистентны к тетрациклину, 15,9% - к макролидам (азитромицину, кларитромицину, эритромицину).

9. Научно обоснованы и предложены направления совершенствования системы эпидемиологического надзора за инвазивной СГА-инфекцией, в том числе: внедрение предложенного стандартного определения случая ИСИ, применение экспресс-тест-систем для идентификации СГА и использование *emm*-типирования СГА как одного из основных молекулярно-биологических маркеров циркулирующего возбудителя.

Практические рекомендации

С целью дальнейшего снижения заболеваемости СГА – инфекцией в России предлагается направить усилия на совершенствование системы эпидемиологического надзора за инфекцией, особенно ее инвазивными формами путем:

- внедрения предложенного стандартного определения случая ИСИ для оптимизации информационной подсистемы;
- использования тест-систем для экспресс-идентификации СГА в целях ранней диагностики ИСИ и назначения адекватной терапии;
- создания на федеральном уровне Референс-центра по лабораторной диагностике и микробиологическому мониторингу за СГА-инфекцией с использованием современных молекулярно-биологических и генетических методов исследования;
- внедрения метода *emt*-типирования СГА для слежения за циркуляцией эпидемически значимых вариантов возбудителя;
- внедрения в систему эпидемиологического надзора электронного документооборота, электронных информационных потоков, баз данных об уровнях заболеваемости и факторах риска.

Перспективы дальнейшей разработки темы

- анализ частоты ИСИ в медицинских организациях на основе официальной статистики и выборочных исследований;
- сравнительное изучение различных клинико-эпидемиологических проявлений ИСИ в последние годы,
- определение социально-экономической значимости и разработка эффективных профилактических и противоэпидемических мероприятий;
- углубленные молекулярно-генетические исследования штаммов СГА циркулирующих среди населения и в медицинских организациях.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Рожко, Е.В. *Emt*-типы стрептококков группы А, вызывающие инвазивные формы инфекции в госпитальных условиях / Е.В. Рожко, Н.Ф. Дмитриева, А.С. Ещина, К.В. Липатов, М.Ю. Кириллов, Ю.М. Тимофеев // Труды третьего съезда военных врачей медико-профилактического профиля военных сил Российской Федерации «Достижения науки и практики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия Вооруженных Сил Российской Федерации» (Санкт-Петербург, 8-10 декабря 2010). – 2010. - С.138.
2. Брико, Н.И. Молекулярно-генетическая характеристика стрептококка группы А, выделенных от больных хирургического стационара / Н.И. Брико, А.В. Дмитриев, Н.Ф. Дмитриева, А.С. Ещина, Е.В. Рожко, А.В. Травникова, К.В. Липатов, А.В. Торчинский, Е.М. Полякова // Международная конференция «Развитие научных исследований и надзор за инфекционными заболеваниями» (Санкт-Петербург 18-20 мая 2010г.). -2010. - С.50.
3. Брико, Н.И. Молекулярно-генетическая характеристика стрептококков группы А как возбудителя инфекций мягких тканей / Н.И. Брико, К.В. Липатов, Н.Ф.

Дмитриева, А.С. Ещина, Е.В. Рожко, М.А. Мирская, А.В. Травникова // Всероссийский форум «Пироговская хирургическая неделя» (Москва, 24-28 ноября 2010). – 2010. - С.735.

4. Рожко, Е.В. Инвазивная стрептококковая (группы А) инфекция мягких тканей у пациентов хирургического стационара / Е.В. Рожко, К.В. Липатов, Н.Ф. Дмитриева, А.С. Ещина, О.В. Введенская, Н.И. Брико // Инфекционные болезни. - Том 9. - Приложение №1. Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28-30 марта 2011г.). – 2011. - С.313.

5. Brico, N.I. Invasive Streptococcal group A (GAS) infections of soft tissues in a Moscow surgical hospital / N. I. Brico, K.V. Rozhko, K.V. Lipatov, N.F. Dmitrieva, A.S. Eschina, N.V. Torchinskiy, O.V. Vvedenskaya // XVIII Lancefield International Symposium (Palermo, 4 - 8 September 2011). – 2011. - P.24.

6. Брико, Н.И. Характеристика микро- и макроорганизма при инвазивной стрептококковой (группы А) инфекции мягких тканей / Н.И. Брико, Е.В. Глушкова, Н.Ф. Дмитриева и др. // Тезисы докладов X научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, 2-3 октября 2012г.). – 2012. - С.11-12.

7. Брико, Н.И. Характеристика инвазивной стрептококковой группы А инфекции мягких тканей за период 2008-2011 в г. Москве / Н.И. Брико, Е.В. Глушкова, Д.А. Клейменов, Н.Ф. Дмитриева, А.С. Ещина, К.В. Липатов, О.В. Введенская // Инфекционные болезни. – Том 10. - Приложение № 1. Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 26-28 марта 2012г.). – 2012. - С.70.

8. **Клейменов, Д.А. Гуморальный иммунный ответ больных ангиной и инфекциями мягких тканей стрептококковой группы А этиологии / Д.А. Клейменов, Е.В. Глушкова, Н.Ф. Дмитриева, А.С. Ещина, Ю.М. Тимофеев, Малышев, Н.И. Брико // ЖМЭИ. – 2012. - № 6. - С. 76-80.**

9. **Клейменов, Д.А. Сравнительная характеристика гуморального иммунного ответа у больных ангиной и инфекциями мягких тканей стрептококковой (группы А) этиологии / Д.А. Клейменов, Е.В. Глушкова, Н.Ф. Дмитриева, А.С. Ещина, Ю.М. Тимофеев, А.В. Аксенова, Н.И. Брико // Медицинский альманах. – 2012. - № 3. - С.144-148.**

10. Брико, Н.И. Характеристика микро- и макроорганизма при инвазивной стрептококковой (группы А) инфекции мягких тканей / Н.И. Брико, Е.В. Глушкова, Н.Ф. Дмитриева, А.С. Ещина, Д.А. Клейменов, К.В. Липатов, Н.А. Малышев // Тезисы докладов X научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, 2-3 октября 2012г.). – 2012. - С.11-12.

11. Брико, Н.И. Инвазивная СГА инфекция мягких тканей среди пациентов хирургического стационара / Н.И. Брико, Е.В. Глушкова, Д.А. Клейменов, Н.Ф. Дмитриева, А.С. Ещина, К.В. Липатов, О.В. Введенская // Материалы Всероссийской научной конференции «Отечественная эпидемиология в 21 веке: приоритетные Направления развития и новые технологии в диагностике и профилактике болезней человека» (Санкт-Петербург, 19-20 апреля 2012г.). – 2012. - С.93.

12. Брико, Н.И. Факторы риска развития инвазивной стрептококковой группы А инфекции мягких тканей / Н.И. Брико, Е.В. Глушкова, Н.Ф. Дмитриева, Д.А. Клейменов, К.В. Липатов, А.С. Ещина, Ю.М. Тимофеев // Инфекционные болезни. - Том 11. - Приложение №1. Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 25-27 марта 2013г.). – 2013. - С.11.

13. Брико, Н.И. Инвазивная стрептококковая инфекция (группы А) мягких тканей в хирургическом стационаре г. Москвы / Н.И. Брико, Е.В. Глушкова, Н.Ф. Дмитриева, Д.А. Клейменов, К.В. Липатов, А.С. Ещина, Ю.М. Тимофеев, М.А. Мирская, О.В. Введенская // Вестник РАМН. – 2013. - № 6. – С.15-20.

14. Брико, Н.И. Частота заболеваний, вызванных стрептококками группы А, среди инвазивных инфекций мягких тканей и характеристика возбудителя / Н.И. Брико, Е.В. Глушкова, А.Г. Носик, А.В. Дмитриев, Н.Ф. Дмитриева, Д.А. Клейменов, К.В. Липатов // ЖМЭИ. – 2014. - № 5. - С. 24-31.

15. Dmitriev, A.V. Invasive Streptococcus pyogenes infections of the soft tissues in Moscow, Russia / A.V. Dmitriev, E.V. Glushkova, A.G. Nosik, N.F. Dmitrieva, D.A. Kleumenov, K.V. Lipatov, N.I. Briko // XIX Lancefield International Symposium (Buenos Aires, November 9-12, 2014). – 2014. – P.27.

16. Брико, Н.И. Чувствительность к антибиотикам стрептококков группы А различных *emm* генотипов, выделенных от больных инвазивными и неинвазивными инфекциями мягких тканей / Н.И. Брико, Н. Ф. Дмитриева, Д. А. Клейменов, К. В. Липатов, Е. В. Глушкова, В. В. Котин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. - № 11. - С. 67-73.

17. Kireeva, A.G. An occurrence of ICE-*emm12* element containing *tetM* and *ermB* resistance genes among Russian and Vietnamese Streptococcus pyogenes strains / A.G. Kireeva, N.I. Briko, E.V. Glushkova, O.V Kalinina, A.V. Dmitriev // 20th Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases 2017 (Fiji, 16-20 Oktober 2017). – 2017. – P.118.

18. Брико Н.И. Чувствительность к антибиотикам и молекулярно-генетические свойства штаммов Streptococcus pyogenes, выделенных от больных с инфекцией мягких тканей и ангинами / Н.И. Брико, Е.В. Глушкова, Д.А. Клейменов, Н.Ф. Дмитриева, К.В. Липатов, А.В. Девяткин, В.Е. Маликов // ЖМЭИ. – 2017. - № 3. – С.19-26.

19. Глушкова, Е.В. Стрептококковая (группы А) инфекция в России: состояние проблемы / Е.В. Глушкова, Ю.Е. Вязовиченко, И.А. Гришин, Н.И. Брико // Материалы XI съезда Всероссийского научно – практического Общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения» (Москва, 16-17 ноября 2017г.). – 2017. - С.14.

20. Брико, Н.И. Состояние и тенденции эпидемической ситуации по стрептококковой (группы А) инфекции в России в последние годы / Н.И. Брико, Е.В. Глушкова // ЖМЭИ. – 2018. - № 1. – С.10-17.

21. Брико, Н.И. Эпидемиологические особенности сепсиса как одной из основных форм внутрибольничной гнойно-септической инфекции новорожденных в России в 2008–2015 гг. / Н.И. Брико, Е.В. Глушкова, Т.Ш. Садеков, Е.П. Кокорина //

Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы (Москва, 26-28 февраля 2018г.). – 2018. – С.38.

22. **Киреева, А.Г. Распространенность генетического элемента ICE-*emm12*, содержащего гены устойчивости *tetM* и *ermB*, среди российских и вьетнамских штаммов стрептококков группы А / А.Г. Киреева, О.В. Калинина, А.М. Киселев, Н.И. Брико, Е.В. Глушкова, А.В. Дмитриев // ЖМЭИ. -2018. - № 2. – С.23-30.**

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВН - временная нетрудоспособность

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

ИСИ - инвазивная стрептококковая инфекция

МПК - минимальная подавляющая концентрация

ОРЛ - острая ревматическая лихорадка

ПЦР - полимеразная цепная реакция

СГА - стрептококк группы А

СТШ - синдром токсического шока

ХРБС - хронические ревматические болезни сердца