

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Кайтуков Азамат Олегович

**Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызванных  
стрептококками различных видов в условиях многопрофильного стационара**

3.2.2. Эпидемиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

профессор, академик РАН

Брико Николай Иванович

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЯ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1. Общая характеристика микроорганизмов рода <i>Streptococcus</i> .....	15
1.2. Классификация стрептококков .....	15
1.3. Краткая клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых отдельными видами стрептококков .....	21
1.3.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых <i>S. pyogenes</i> .....	21
1.3.2. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых <i>S. agalactiae</i> .....	25
1.3.3. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых стрептококками группы <i>S. anginosus</i> .....	30
1.3.4. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых <i>S. dysgalactiae</i> .....	32
1.3.5. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых <i>S. gallolyticus</i> .....	35
1.3.6. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых <i>S. pneumoniae</i> .....	37
1.4. Устойчивость стрептококков к антимикробным препаратам.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	48
ГЛАВА 3. ВИДОВАЯ СТРУКТУРА ВЫДЕЛЕННЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ Г. МОСКВЫ В 2017-2022 ГГ. ....	61
3.1. Структура циркулирующих микроорганизмов бактериальной природы в многопрофильном медицинском стационаре .....	61
3.2. Видовое разнообразие стрептококков, выделенных от пациентов в многопрофильном стационаре.....	67
3.3. Доля стрептококков различных видов в отделениях гнойной хирургии, колопроктологии, хирургии, гинекологии и реанимации.....	71

ГЛАВА 4. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ СТРЕПТОКОККОВ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ .....	83
4.1. Чувствительность к антимикробным препаратам стрептококков различных видов в целом в многопрофильной больнице .....	83
4.2. Сравнительная характеристика чувствительности к антимикробным препаратам стрептококков различных видов в отделениях гнойной хирургии, колопроктологии, гинекологии, хирургии и реанимации.....	91
ГЛАВА 5. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ХАРАКТЕРИСТИКА СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ОТДЕЛЕНИЯХ ГНОЙНОЙ ХИРУРГИИ, КОЛОПРОКТОЛОГИИ И РЕАНИМАЦИИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА Г. МОСКВЫ .....	104
5.1. Распространенность и характеристика стрептококковой инфекции в гнойно-хирургическом отделении .....	104
5.2. Распространенность и характеристика стрептококковой инфекции в отделении колопроктологии .....	113
5.3. Распространенность и характеристика стрептококковой инфекции в отделении реанимации .....	117
ГЛАВА 6. РОЛЬ СТРЕПТОКОККОВ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ В ОТДЕЛЕНИЯХ ГНОЙНОЙ ХИРУРГИИ, КОЛОПРОКТОЛОГИИ И РЕАНИМАЦИИ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ (РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫБОРОЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ) .....	129
6.1. Роль стрептококков различных видов в развитии и течении болезней в отделении гнойной хирургии .....	129
6.1.1. Роль стрептококков различных видов в развитии и течении болезней у пациентов с отсутствием сопутствующей патологии в анамнезе в отделении гнойной хирургии .....	132
6.1.2. Роль стрептококков различных видов в развитии и течении болезней у пациентов с наличием сопутствующей патологии в анамнезе в отделении гнойной хирургии .....	136

6.2. Роль стрептококков различных видов в развитии и течении болезней в отделении колопроктологии .....	139
6.2.1. Роль стрептококков различных видов в развитии и течении болезней у пациентов с отсутствием сопутствующей патологии в анамнезе в отделении колопроктологии .....	142
6.2.2. Роль стрептококков различных видов в развитии и течении болезней у пациентов с наличием сопутствующей патологии в анамнезе в отделении колопроктологии .....	144
6.3. Роль стрептококков различных видов в развитии и течении болезней в реанимационном отделении .....	147
ГЛАВА 7. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ НАПРАВЛЕНИЙ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ЗА СТРЕПТОКОККОВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА.....	155
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	167
ВЫВОДЫ .....	174
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	177
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	178
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	179
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	181
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	217

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Стрептококки являются одним из наиболее распространенных и значимых возбудителей инфекционных заболеваний человека, а стрептококковые инфекции характеризуются многообразием клинических форм и могут быть как неинвазивного (тонзиллит (ангина), фарингит, скарлатина, рожистое воспаление и пиодермия), так и инвазивного характера (пневмония, некротический фасциит, миозит, целлюлит, синдром токсического шока и др.) [22, 37, 50, 62]. Род *Streptococcus* включает свыше 100 различных видов условно-патогенных и патогенных для человека возбудителей, которые согласно классификации Р. Лэнсфилд (Rebecca Lancefield), подразделяют по особенностям строения группоспецифического полисахарида (С-субстанции) на различные серологические группы, обозначенные заглавными буквами латинского алфавита от А до Н и от К до V [18, 50, 282]. Наибольшее медицинское значение имеют стрептококки группы А (СГА), представленные видом *Streptococcus pyogenes*, стрептококки группы В (СГВ), основным патогеном для человека из которых является *Streptococcus agalactiae*, а также пневмококки (вид *Streptococcus pneumoniae*). Между тем, в последние годы отмечается рост числа заболеваний, вызванных такими стрептококками, как *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE), *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus gallolyticus* и другими видами [56, 108]. Так, стрептококки группы *Anginosus* (SAG) (*S. anginosus*, *S. constellatus* и *S. intermedius*) впервые были обнаружены в абсцессах зубов, кариозных поражениях и пародонтите, однако, множество исследований, опубликованных за последние два десятилетия, свидетельствуют о SAG как о важных бактериальных патогенах. Исследование, проведенное в Канаде показало, что показатель заболеваемости инвазивными инфекциями за период с 1999 по 2004 гг., вызванными SAG, составил 8,65 на 100 тыс. населения и был сопоставим с показателями всех других гнойных

заболеваний стрептококковых этиологий, вместе взятых в этом регионе [269]. В другом исследовании, проведенном в Израиле в 2012 году, показатель ежегодной заболеваемости стрептококками группы *Anginosus* составил 8,8 на 10 тыс. госпитализированных, а недавнее исследование Y. Deng и соавторов подтвердило роль *S. intermedius* в прогрессировании первичного множественного рака легких [278].

В крупном эпидемиологическом исследовании инвазивных инфекций кровотока, проведенном в Западной Норвегии, обнаружили, что доля инфекций кровотока, вызванных *S. dysgalactiae*, постепенно увеличилась с 1,3% до 2,9% за период с 1999 по 2021 гг. и стала пятой по частоте причиной инфекций кровотока [272], а в Японии и Финляндии превзошел СГА и СГВ в качестве ведущей причины развития инвазивных заболеваний [126, 218].

Устойчивость к антимикробным препаратам среди *Streptococcus* spp. длительное время сохранялась на невысоком уровне. Однако, в последние годы по имеющимся данным, стрептококки различных видов демонстрируют рост устойчивости и неодинаковый уровень чувствительности ко многим антимикробным препаратам. Так, к патогенам среднего уровня приоритетности в списке приоритетных бактериальных патогенов BRPL (2024 г.), куда уже ранее входил *Streptococcus pneumoniae* (устойчивый к макролидам), экспертами Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) внесены стрептококки группы А, устойчивые к макролидам и группы В, устойчивые к пенициллину [308].

На сегодняшний день перечень и направленность исследований, посвящённых стрептококкам, остаются недостаточно полными, а существующие работы в большей части посвящены изучению стрептококков групп А и В. В научной литературе, особенно в России, крайне мало работ, посвященных описанию современных клинико-эпидемиологических характеристик иных видов стрептококков и ассоциированных с ними заболеваний.

## **Степень разработанности темы исследования**

В научной литературе, в особенности отечественных научных публикациях, крайне мало работ посвященных комплексному анализу клинико-эпидемиологических характеристик заболеваний, вызываемых стрептококками разных серологических групп (кроме стрептококков А и В серогрупп, пневмококков). В доступных источниках отсутствуют систематизированные данные по распространённости стрептококков групп С, D, F и G, факторам патогенности, антимикробной резистентности и клиническим особенностям ассоциированных инфекций. Это существенно ограничивает возможности своевременной диагностики и эффективного лечения вызываемых ими заболеваний.

Указанные обстоятельства обуславливают актуальность изучения клинико-эпидемиологических особенностей стрептококковой инфекции, обусловленной возбудителями разных серологических групп с целью разработки научно обоснованных мер по оптимизации мониторинга и профилактики.

## **Цель и задачи исследования**

Выявить основные клинико-эпидемиологические закономерности и предложить направления по совершенствованию микробиологического и эпидемиологического мониторинга за патологией, обусловленной стрептококками разных серологических групп.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Изучить структуру выделенных возбудителей от пациентов в многопрофильном стационаре, а также в отдельно взятых отделениях и определить долю стрептококков различных видов.

2. Изучить чувствительность выделенных стрептококков к антибактериальным препаратам.

3. Определить взаимосвязь между выделением стрептококков определенных видов и формами заболеваний, социально-возрастной характеристикой пациентов в условиях многопрофильного стационара.

4. Научно обосновать основные направления по совершенствованию эпидемиологического мониторинга за стрептококковой инфекцией в медицинской организации.

### **Научная новизна**

1. Представлен микробиологический пейзаж многопрофильного стационара. Определена доля представителей рода *Streptococcus* и отдельных его видов среди всего спектра выделенных возбудителей бактериальной природы в многопрофильном стационаре и отделениях гнойной хирургии, колопроктологии, гинекологии, хирургии и реанимации. Рассчитаны показатели встречаемости различных видов стрептококков в многопрофильном стационаре.

2. Определена распространенность и дана характеристика стрептококковой инфекции в отделении гнойной хирургии, колопроктологии и реанимации многопрофильного стационара.

3. Изучена чувствительность к антимикробным препаратам стрептококков различных видов, выделенных у пациентов отделений гнойной хирургии, колопроктологии, хирургии, гинекологии и реанимации многопрофильного стационара.

4. Определена роль стрептококков в развитии и течении болезней в отделении гнойной хирургии, колопроктологии и реанимации многопрофильного стационара.

5. Предложено стандартное определение случая инвазивной формы стрептококковой инфекции. Научно обоснована необходимость и определены направления совершенствования системы эпидемиологического мониторинга за стрептококковой инфекцией в условиях многопрофильного стационара.

## Теоретическая и практическая значимость работы

1. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что стрептококковая инфекция продолжает оставаться в числе актуальных проблем здравоохранения.

2. Проведенный анализ спектра выделенных стрептококков в многопрофильном стационаре позволяет определить доминирующих представителей рода *Streptococcus* в зависимости от отделения многопрофильного стационара.

3. Результаты анализа чувствительности к антимикробным препаратам ведущих видов стрептококков в отделениях многопрофильного стационара позволяют оптимизировать политику использования антибиотиков и внедрить более эффективные подходы к сдерживанию и росту числа устойчивых штаммов.

4. Данные о распространенности и характеристике стрептококковой инфекции в отделениях многопрофильного стационара продемонстрировали значимость стрептококков, не относящихся к группе А и В, в развитии и течении различных клинических форм инфекции, в том числе инвазивной формы.

5. Научно обоснованы и предложены направления оптимизации эпидемиологического мониторинга за стрептококковой инфекцией, ориентированные на повышение качества информационно-аналитической и диагностической подсистем эпидемиологического надзора.

## Методология и методы исследования

Диссертационное исследование было проведено с учетом результатов анализа литературы по теме исследования. Структура и организация работы были определены ее целью, которая подразумевала необходимость выявления основных клинико-эпидемиологических характеристик стрептококковой инфекции в условиях многопрофильного стационара. Для достижения поставленной цели была разработана программа исследования, включающая

эпидемиологические методы (описательные и аналитические), клинические (анализ выписок из истории болезни пациента) и статистический анализ. Полученные данные были систематизированы и представлены в главах собственных исследований. В результате сделаны выводы и сформулированы практические рекомендации.

### **Личный вклад автора**

Автором лично в полном объеме были выполнены все этапы диссертационного исследования: планирование, организация, систематизация и сбор первичных данных, статистическая обработка и анализ. Автором разработана анкета для проведения выборки данных из материалов медицинской документации пациентов, проведена выборка данных из медицинской документации, обобщены, статистически обработаны и проанализированы полученные данные. Личный вклад автора составляет 95% при сборе первичной информации, 95% при анализе обобщенных результатов исследования и формулировании направлений оптимизации, 90% при оформлении публикаций по теме диссертации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В условиях многопрофильного стационара род *Streptococcus* занимает 4 место в структуре выделенных возбудителей бактериальной природы и представлен 39 различными видами. Наибольший удельный вес принадлежит *S. agalactiae*, *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. pyogenes* и варьирует в зависимости от отделения.

2. Установлена неодинаковая чувствительность к антибиотикам стрептококков различных видов, а также у одного и того же вида в различных отделениях многопрофильного стационара. Это обуславливает необходимость проведения сравнительного мониторинга устойчивости с разработкой «паспортов

резистентности» не только для всего стационара, но и для его отдельных отделений.

3. Обнаружена статистически значимая связь между выделением *S. agalactiae* и развитием инвазивной формы стрептококковой инфекции. Кроме того, такие сопутствующие заболевания как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта имели прямую связь с развитием инвазивной формы стрептококковой инфекции. Наибольшее число летальных исходов зарегистрировано при выделении у пациентов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*.

4. Инфицированность стрептококками, как в виде монокультуры, так и в составе микробных ассоциаций, утяжеляет течение основного заболевания и увеличивает риск развития осложнений и летальных исходов.

5. Направления оптимизации эпидемиологического надзора за стрептококковой инфекцией в медицинской организации включают: расширение микробиологического мониторинга, включающего видовую идентификацию стрептококков, изучение их биологических и молекулярно-генетических свойств, уделяя особое внимание факторам вирулентности, механизмам резистентности к антимикробным препаратам, дезинфектантам и антисептикам, что позволит разрабатывать стратегии контроля антимикробной резистентности и предупреждать формирование госпитальных штаммов возбудителя; разработка новых диагностических экспресс-тест-систем, позволяющих идентифицировать стрептококки групп C, D, F и G; использование предложенных критериев стандартного определения случая инвазивной формы стрептококковой инфекции.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.2.2. Эпидемиология. Результаты проведенного исследования

соответствуют области исследования, специальности, конкретно пунктам 5 и 6 паспорта специальности Эпидемиология.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов исследования обусловлена соответствием принципам доказательной медицины, репрезентативным объемом выборки, применением эпидемиологического подхода при анализе полученных результатов, а также современных методов математико-статистической обработки данных. Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на:

XXII научной конференции молодых ученых и специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 12 мая 2023 год);

VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы профилактической медицины и общественного здоровья» (Москва, 17 мая 2023 год);

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (Москва, 25-27 октября 2023 год);

VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы профилактической медицины и общественного здоровья» (Москва, 15 мая 2024 год);

XXIII научной конференции молодых ученых и специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 24 мая 2024 год);

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности

в условиях современных биологических угроз» (Нижний Новгород, 17-18 апреля 2025 год);

IX Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы профилактической медицины и общественного здоровья» (Москва, 20 мая 2025 год).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол заседания № 18 от 10.06.2025 г.).

Организация и проведение диссертационного исследования одобрены Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол заседания № 25-22 от 08.12.2022 г.).

Результаты исследования нашли отражение в лечебном процессе отделения гнойной хирургии ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы».

Результаты внедрены в учебно-педагогический процесс на кафедре эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 10 печатных работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 219 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 41 рисунком, 50 таблицами. Библиографический указатель содержит 311 источников, из которых 88 работ отечественных и 223 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Общая характеристика микроорганизмов рода *Streptococcus*

Стрептококки – это грамположительные сферические или овальные клетки менее 2 мкм в диаметре, которые в мазке из чистой культуры располагаются попарно или в виде цепочек различной длины. Подвижностью не обладают, спор не образуют. Относятся к факультативным анаэробам. Являются хемоорганотрофными микроорганизмами, растут на средах, богатыми органическими соединениями, иногда только в присутствии 5% CO<sub>2</sub>. Температурный оптимум роста 37 °С, однако может варьировать в зависимости от вида. Обладают ферментативным метаболизмом с образованием молочной кислоты, газ не образуют. Являются чувствительными к действию ультрафиолетового излучения, дезинфектантов и антисептиков. Многие виды являются комменсалами или паразитами организма человека и животных [50, 62].

### 1.2. Классификация стрептококков

В настоящее время, согласно последнему руководству по систематике архей и бактерий Берджи (2015), стрептококки входят в тип «*Firmicutes*» класс «*Bacilli*», порядок «*Lactobacillales*», семейство «*Streptococcaceae*», род «*Streptococcus*» [62, 112]. Необходимо отметить, что данная классификация является динамичной и обновляемой системой в связи с поступлением новых данных.

Помимо классификации Берджи, существует классификация Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information (NCBI)) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=1301>), основанная на результатах их геномного анализа посредством секвенирования 16S рибосомной РНК. Согласно ей, в настоящее время выделяют 172 вида стрептококков, некоторые из которых объединены в группы и включают сразу

несколько видов (*Streptococcus mitis* group, *Streptococcus anginosus* group, *Streptococcus dysgalactiae* group, *Streptococcus thalassemia* group). Однако, большинство охарактеризованных штаммов стрептококков принадлежит исключительно к одному виду (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus suis*). Стоит отметить, что в международной базе данных до настоящего времени депонировано несколько сотен штаммов стрептококков, до сих пор не имеющих видовой классификации [226].

Еще одной является классификация *List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature* (LPSN) (<https://lpsn.dsmz.de/genus?page=S>) – официальная база данных названий прокариот (бактерий и архей), созданная в 1997 году и поддерживаемая с 2020 года Лейбниц-институтом DSMZ (Германия). Регулируется Международным кодексом номенклатуры прокариот (International Code of Nomenclature of Prokaryotes (ICNP)) и содержит только таксоны, соответствующие правилам ICNP. База динамически обновляется, включая новые таксоны и актуализируя классификацию, а также предоставляет иерархическую структуру данных, включая номенклатурные типы (*type species*), синонимы и исторические названия.

Кроме этого, по разным критериям предложены несколько классификаций стрептококков [50, 60, 156, 228].

Первой классификацией является фенотипическая. По функциональной особенности к гемолитической активности, стрептококки разделены на три группы:  $\beta$ -гемолитические, формирующие вокруг колоний прозрачную обесцвеченную зону;  $\alpha$ -зеленящие – образующие вокруг колоний ореол серовато-зеленого цвета и  $\gamma$ -негемолитические – не образующие гемолиз [62, 157, 282]. Кроме того, выделена группа «необычных» видов стрептококков и других грамположительных кокков, а так же группа новых, еще недостаточно изученных стрептококков [157].

К группе  $\beta$ -гемолитических стрептококков относятся: *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae*, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*,

*S. equi* subsp. *equi*, *S. equi* subsp. *zooepidemicus*, *S. canis*, *S. anginosus* group, *S. constellatus* subsp. *pharyngis*, *S. porcinus*, *S. iniae*, *S. phocae* и *S. didelphis*.

Группа  $\gamma$ -негемолитических стрептококков представлена стрептококками группы *Bovis* (*S. bovis*, *S. equinus*, *S. gallolyticus*, *S. alactolyticus*, *S. infantarius*, *S. pasteurianus*, *S. lutetiensis*) и *S. suis*.

Группа  $\alpha$ -зеленящих стрептококков состоит из *S. pneumoniae*, *S. mutans* group (*S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. cricetus*, *S. downei*, *S. ferus*, *S. macacae*, *S. rattii*, *S. hyovaginalis*), *S. salivarius* group (*S. salivarius*, *S. vestibularis*, *S. thermophilus*), *S. anginosus* group (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*), *S. sanguinis* group (*S. sanguinis*, *S. parasanguinis*, *S. gordonii*) и *S. mitis* group (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. cristatus*, *S. infantis*, *S. peroris*, *S. orisratti*).

Группа «необычных» видов стрептококков и других грамположительных кокков, формирующих цепочки: *S. acidominimus*, *S. pluranimalium*, *S. thoralensis*, *S. uberis*, *S. parauberis*, *S. urinalis*. Группа новых, еще достаточно не охарактеризованных стрептококков включает несколько видов стрептококков: *S. australis*, *S. ovis*, *S. entericus*, *S. gallinaceus* [50, 62, 63, 111, 156, 267].

В связи с тем, что гемолитическая активность стрептококков зависит от условий культивирования, были предложены и другие классификации, наиболее эффективной из которых оказалась предложенная Р. Лэнсфилд (Rebecca Lancefield) в 1933 г. группирование стрептококков, основанное на особенностях строения группоспецифического полисахарида (С-субстанции), который позволяет разделить большинство гемолитических и некоторые зеленящие стрептококки на серологические группы, обозначенные заглавными буквами латинского алфавита от А до Н и от К до V [18, 50, 282].

Второй классификацией является экологическая (эколого-эпидемиологическая) классификация. В соответствии с ней, стрептококки могут быть разделены на группы антропонозов и зоонозов (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Эколого-эпидемиологическая классификация стрептококков

Антропонозы	<i>S. agalactiae</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>S. australis</i> , <i>S. constellatus</i> subsp. <i>pharyngis</i> , <i>S. cristatus</i> , <i>S. downei</i> , <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> , <i>S. gordonii</i> , <i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>gallolyticus</i> , <i>S. pasteurianus</i> subsp. <i>pasteurianus</i> , <i>S. infantarius</i> subsp. <i>infantarius</i> , <i>S. infantis</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. lactarius</i> , <i>S. massiliensis</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. oligofermentans</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. parasanguinis</i> , <i>S. peroris</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pseudopneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. sinensis</i> , <i>S. sobrinus</i> , <i>S. urinalis</i> , <i>S. vestibularis</i>
Зоонозы	<i>S. bovis</i> , <i>S. canis</i> , <i>S. cricetus</i> , <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>dysgalactiae</i> , <i>S. equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i> , <i>S. equinus</i> , <i>S. porcinus</i> , <i>S. pseudoporcinus</i> , <i>S. rattus</i> , <i>S. suis</i> , <i>S. equi</i> , <i>S. shiloi</i>

Стоит отметить, что различные виды стрептококков способны обитать в одном хозяине и занимать различные ниши, что обусловлено их специфической тканевой тропностью [50]. Так, *S. gallolyticus* колонизирует преимущественно желудочно-кишечный тракт и может быть ассоциирован с инфекционным эндокардитом, различными инвазивными инфекциями и колоректальным раком. *S. agalactiae* колонизирует дистальную область прямой кишки, нижний репродуктивный тракт и может приводить к тяжелой патологии у беременных женщин, родильниц и новорожденных детей, а *S. pyogenes* – верхние дыхательные пути и кожу [62, 212, 272], вызывая развитие ангины, фарингита, скарлатины, пиодермии, импетиго, в отдельных случаях острую ревматическую лихорадку, острый постстрептококковый гломерулонефрит, а тяжелые инвазивные инфекции *S. pyogenes* (например, некротизирующий фасциит) могут осложняться синдромом стрептококкового токсического шока. Следует отметить, что колонизация (носительство) стрептококков не всегда приводит к развитию заболевания, поскольку его развитие определяется совокупностью факторов, включая состояние макроорганизма, вирулентность стрептококка и условия внешней среды.

Еще одной классификацией является медицинская классификация, основанная на разделении стрептококков по патогенности для человека: истинно патогенные, условно патогенные и оппортунистические виды [50]. Группа истинно патогенных стрептококков включает в себя *S. pyogenes*, *S. pneumonia* и *S. agalactiae*. Они имеют высокую медицинскую значимость и способны вызывать развитие инвазивной формы инфекции, инфекции с аутоиммунным компонентом, поражение нервной системы и имеют самостоятельные коды (рубрики) в МКБ-10 [22, 50, 52, 71, 74, 219, 289]. В группу условно патогенных (*S. milleri*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. dysgalactiae*, *S. gallinaceus*, *S. equi*, *S. massiliensis*, *S. iniae*) и оппортунистических (*S. australis*, *S. canis*, *S. cricetus*, *S. lactarius*, *S. mutans*, *S. downei*, *S. vestibularis*, *S. oligofermentans*, *S. oralis*, *S. porcinus*, *S. rattus*, *S. salivarius*, *S. sinensis*, *S. gordonii*, *S. sobrinus*, *S. bovis*, *S. gallolyticus*, *S. parasanguinis*, *S. infantarius*, *S. suis* и др.) отнесены виды стрептококков, которые рассматривают как представителей нормальной микрофлоры организма человека, они не имеют самостоятельных кодов (рубрик) в МКБ-10 и способны вызывать инфекции лишь при определенных условиях (недостаточность иммунитета, при попадании обычно в стерильные полости и другие) [50, 62].

Следует отметить, что классификация стрептококков по патогенности носит ориентировочный характер из-за достаточно нечетких границ между патогенными и условно-патогенными стрептококками, а также появления генетически измененными (эмержентными) видами стрептококков, способными вызывать новые синдромы и инвазивные формы инфекции (эмержентные инфекции). К таким инфекциям относят как ранее известные инфекции, вызываемые клонами стрептококков (*S. pyogenes*, *S. pneumonia*) и протекающие в новой клинической форме, так и инфекции, вызываемые «новыми» условно-патогенными видами стрептококков (*S. crista*, *S. gallolyticus*, *S. infantarius*, *S. infantis*, *S. parasanguinis*, *S. peroris*, *S. pleomorphus*, *S. sinensis*, *S. urinalis*) [50, 76, 107, 146, 194, 195, 221, 244, 265, 285, 288, 290, 301, 302].

Последний классификационный вариант предполагает использование филогенетической принадлежности, основанной на секвенировании гена

16SpPHK возбудителя и ферментативной активности. Согласно данной классификации, были выделены шесть групп стрептококков: *Pyogenic*, *Bovis*, *Mutans*, *Anginosus*, *Mitis* и *Salivarius* [62, 110, 136, 228]. Однако, в 2002 году один из ведущих специалистов по стрептококкам R. Facklam добавил еще одну группу под названием «*Sanguinis*» [37]. В филогенетическую группу *Pyogenic* и *Mutans* преимущественно включены стрептококки, относящиеся к возбудителям антропонозов, антропозоонозов, зоонозов и к облигатным паразитам животных. В филогенетические группы *Anginosus*, *Mitis* и *Salivarius* вошли представители антропонозной эколого-эпидемиологической группы. Группу *Bovis* составляют возбудители зоонозов (зооантропонозов) (Таблица 1.2) [50, 177].

Таблица 1.2 – Виды стрептококков, входящих в различные филогенетические группы

Филогенетическая группа	Вид стрептококка
Pyogenic	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. canis</i> , <i>S. iniae</i> , <i>S. porcinus</i> , <i>S. pseudoporcinus</i> , <i>S. uberis</i> , <i>S. parauberis</i> , <i>S. hyointestinalis</i> , <i>S. phocae</i> , <i>S. halichoeri</i> , <i>S. urinalis</i> , <i>S. castoreus</i>
Bovis	<i>S. bovis</i> , <i>S. equinus</i> , <i>S. alactolyticus</i> , <i>S. gallolyticus</i> , <i>S. macedonicus</i> , <i>S. pasteurianus</i> , <i>S. infantarius</i> , <i>S. lutetiensis</i>
Mutans	<i>S. mutans</i> , <i>S. ratti</i> , <i>S. sobrinus</i> , <i>S. cricetus</i> , <i>S. downei</i> , <i>S. ferus</i> , <i>S. macacae</i> , <i>S. hyovaginalis</i> , <i>S. devriesei</i>
Anginosus	<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i>
Mitis	<i>S. mitis</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. cristatus</i> , <i>S. peroris</i> , <i>S. infantis</i> , <i>S. australis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pseudopneumoniae</i> , <i>S. sinensis</i> , <i>S. orisratti</i> , <i>S. oligofermentans</i> , <i>S. massiliensis</i>
Salivarius	<i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. vestibularis</i>
Sanguinis	<i>S. sanguinis</i> , <i>S. parasanguinis</i> , <i>S. gordonii</i>

### 1.3. Краткая клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых отдельными видами стрептококков

#### 1.3.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых *S. pyogenes*

*S. pyogenes* –  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), является одним из наиболее распространенных возбудителей бактериальных болезней человека [2, 6, 27, 36, 103, 282, 293]. Преимущественным местом обитания (выделения) СГА являются верхние дыхательные пути, миндалины, кожа, кровь [12, 63, 177, 185]. СГА являются для человека облигатной патогенной флорой. Их капсула состоит из гиалуроновой кислоты, которая препятствует процессу фагоцитоза и играет важную роль в патогенезе инфекций. Кроме этого, к факторам вирулентности относятся поверхностные белки (М-, F- и Т-белок, фактор опалесценции, стрептолизин S, стрептокиназа, C5a-пептидаза) и продукты, секретируемые в окружающую среду (стрептолизин O, гиалуронидаза, НАДаза, пирогенные экзотоксины). Перечисленные свойства стрептококка группы А определяют его высокую вирулентность [12, 27, 29, 50, 65, 72, 177, 282, 283]. Одним из наиболее изученных факторов вирулентности является поверхностный М-белок, который кодируется геном *emm*. На сегодняшний день генотипирование возбудителей практически вытеснило серологическое типирование и широко используется в эпидемиологических исследованиях во всех странах мира. Выделяют более 275 *emm*-типов СГА [149], определенные типы которого часто связывают с развитием той или иной формы СГА-инфекции [134, 138, 174, 220], а их распространение в мире варьирует в зависимости от географического региона.

Заболевания, вызываемые *S. pyogenes*, отличаются крайним полиморфизмом в клиническом и эпидемиологическом плане. Перечень заболеваний, этиологически связанных с СГА, постоянно расширяется. В XIX и в начале XX века они были главным этиологическим агентом послеродового сепсиса

у родильниц и новорожденных, более чем в 50% случаев – причины младенческой смертности. Сегодня, в значительном проценте случаев, они ответственны за возникновение пневмонии, менингита, септицемии, тонзиллофарингита, скарлатины, импетиго, рожистого воспаления, флегмоны, некротизирующего фасциита, миозита, артрита, синдрома токсического шока (СТШ). К иммунологически опосредованным осложнениям инфекций относятся острая ревматическая лихорадка и гломерулонефрит. За последние десятилетия отмечено изменение спектра заболеваний и степени выраженности клинических проявлений заболеваний, проявляющееся ростом заболеваемости тяжелыми инфекциями, (некротизирующий фасциит, СТШ и другие) [2, 12, 40, 50, 52, 71, 103, 173, 174, 185, 191, 204, 220, 259, 282, 283].

Частота инфекций, вызванных *S. pyogenes*, различается в разных частях мира в зависимости от клинических проявлений инфекций. Заболеваемость начала снижаться к середине XX века, однако к концу 1980 года тяжелые инфекции стрептококка группы А возобновились [247, 266]. Инфекции, связанные с СГА и их осложнениями различаются в слаборазвитых и хорошо развитых странах. В то время как заболеваемость многими инфекциями снизилась в развитых странах, регионы мира с низким доходом и плохой инфраструктурой продолжают страдать от высокого бремени заболеваний *S. pyogenes* с миллионами смертей ежегодно [3, 109, 153, 203, 216, 293].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно происходит свыше 616 миллионов случаев стрептококкового фарингита, который диагностируется при обращении за медицинской помощью примерно у 30% всех пациентов с лихорадкой и болью в горле. Кроме того, ежегодно фиксируется примерно 663 тысячи инвазивных случаев, вызванных *S. pyogenes*, из которых 163 тыс. заканчиваются летальным исходом. По некоторым данным, ежегодные экономические потери от СГА инфекции достигают значительных масштабов, большая часть из которых обусловлена фарингитом у детей [2, 292, 293].

Во многих странах, в которых на протяжении многих лет регистрировались спорадические случаи скарлатины, отмечается значительный рост заболеваемости

этой формой СГА-инфекции. Так, в Китае в 2011 г. заболеваемость скарлатиной превысила среднемноголетние показатели предшествующего десятилетия в 10 раз [233], 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 2022 году ВОЗ сообщила об увеличении числа заболевших детей в возрасте до 10 лет скарлатиной по сравнению с показателями предыдущих пяти лет в ряде европейских стран (Ирландии, Нидерландах, Великобритании, Франции и Швеции) [196]. С сентября 2022 г. по май 2023 г. было зарегистрировано 55872 случаев скарлатины, что заметно выше по сравнению с сентябрём 2017 г. по сентябрь 2018 г. (30768 случаев) [13, 38, 59]. Возможной причиной резкого роста заболеваемости могло стать увеличение доли популяции без иммунитета вследствие снижения циркуляции СГА и других респираторных патогенов в период пандемии COVID-19. Противоэпидемические мероприятия (ношение масок, закрытие образовательных учреждений, социальное дистанцирование) ограничили естественную иммунизацию населения, что после отмены ограничений создало условия для вспышечной заболеваемости.

В 2017 г. 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 [64, 192, 213].

В России в 2007–2021 гг. всего было зарегистрировано 636546 случаев скарлатины, из них 99,6% (633752) – среди детей в возрасте 0-14 лет. В целом, за указанный период заболеваемость скарлатиной снизилась в 7,3 раза (с 45,4 до 6,2 на 100 тыс. населения). Средний уровень заболеваемости в этот период составил 29,8 на 100 тыс. населения. Однако в 2022 году было отмечено увеличение заболеваемости скарлатиной в 3 раза по сравнению с 2021 годом (с 6,2 до 18,7 на 100 тыс. населения). Вследствие роста заболеваемости скарлатиной экономический ущерб от неё, в целом по стране, в 2022 году

по сравнению с 2021 годом вырос в 3,4 раза (2021 год – 187737,2 тыс. руб.; 2022 год – 634559,7 тыс. руб.) [38, 39].

Одной из особенностей СГА является их способность проникать в глубокие ткани и вызывать различные инвазивные заболевания, такие как синдром токсического шока (СТШ), септицемия, некротический миозит и фасциит, целлюлит, менингит, остеомиелит, послеродовой сепсис, эндокардит, септический артрит и другие заболевания [74, 204]. Инвазивная стрептококковая инфекция характеризуется тяжестью и скоротечностью процессов. Так, согласно имеющимся данным, летальность в первые 7 дней от начала заболевания составляет приблизительно 44% при СТШ и около 19% при инвазивной форме стрептококковой инфекции в целом [33].

Основными факторами, увеличивающими риск развития инвазивной стрептококковой инфекции (ИСИ), являются: сахарный диабет (СД), заболевания сердца, острое воспалительное заболевание почек, употребление алкоголя и внутривенное введение наркотиков, лица с ослабленным иммунитетом (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования), а также люди пожилого возраста. Однако, в ряде случаев, ИСИ возникают у пациентов без сопутствующих заболеваний [50, 103, 120, 191, 204, 220].

С сентября 2022 года не менее чем в 5 странах – членах европейского региона и США наблюдается рост числа случаев ИСГА – инфекции [120, 191, 196, 204, 224]. После пандемии COVID-19 в Дании была зарегистрирована аномально высокая заболеваемость менингитом, вызванным СГА (рост заболеваемости в 21 раз) [175, 204]. Во Франции, после пандемии COVID-19 пациенты страдали от более тяжелой формы ИСИ, что привело к увеличению госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии [204]. В Великобритании число случаев ИСИ было выше в несколько раз, по сравнению с допандемическими показателями, и характеризовались высокой летальностью. За период с сентября по декабрь 2022 года в Англии было зарегистрировано 94 летальных исхода [39, 183, 196]. Кроме того, данные из педиатрических отделений Великобритании, опубликованные в 2023 году, показали высокий уровень заболеваемости

иСГА-инфекции с значительным бременем смертности. Так, из включенных в исследование 320 детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет, госпитализированных с инфекцией этиологически связанной с СГА, у 195 (61%) пациентов наблюдался сепсис, а у 236 (74%) пациентов выделялся *S. pyogenes* из стерильных в норме условиях сред организма. Последствия включали нейроинвалидность, потерю слуха, ампутацию и другие серьезные хирургические вмешательства. Летальность составила 2% (6 пациентов) [174, 204].

Случаи ИСИ в России регистрируются сравнительно редко, хотя, по некоторым данным, встречаются значительно чаще, но регистрируются под другими диагнозами, что затрудняет определение истинных масштабов распространения ИСИ [8, 74]. В 2014 году в России на основании приказа Росстата №52 от 28.01.2014 года в официальную регистрацию была включена стрептококковая септицемия (А40), но вклад стрептококковой септицемии в общую заболеваемость стрептококковой инфекцией по форме №2 практически невозможно оценить в силу неполной регистрации и учета всех ее случаев [21, 33]. Однако, по имеющимся данным, можно косвенно судить об увеличении бремени инвазивной стрептококковой инфекции в Российской Федерации. Так, согласно данным наблюдений за период 2014-2022 гг., общее число зарегистрированных случаев стрептококковой септицемии составило 194, из которых 26 – с летальным исходом. Наибольшее число случаев (69,35%) было отмечено в 2022 году, из которых 4 случая – со смертельным исходом. В предшествующие годы ежегодная частота выявления стрептококковой септицемии варьировала в диапазоне от 8 до 26 случаев [33].

### **1.3.2. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых *S. agalactiae***

Стрептококки группы В (СГВ), основным представителем которых является *S. agalactiae* –  $\beta$ -гемолитический стрептококк, которому присущи все признаки рода *Streptococcus* [45, 50, 160]. Чаще всего, СГВ являются комменсальными

организмами и колонизируют кожу, ротоглотку, дистальную область прямой кишки и нижний отдел женской репродуктивной системы примерно у 20-30% женщин [24, 43, 45, 139, 168, 214, 215, 243, 250]. В России этот показатель равен 16,3% [75]. Колонизация СГВ слизистой оболочки мочевого тракта чаще всего происходит при половых контактах, а слизистых оболочек носоглотки – воздушно-капельным путем [50]. Частота носительства СГВ в урогенитальном тракте и прямой кишке широко варьирует на разных континентах и в разных географических регионах, а так же в различных социальных группах [23]. Так, частота распространения *S. agalactiae* у женщин в Германии составляет – 16%, Иране – 15,4%, Турции – 13,6% [73].

До 30% взрослых людей являются носителями СГВ, в подавляющем большинстве случаев – бессимптомными [67, 298].

Все штаммы СГВ обладают группоспецифическим полисахаридом, состоящим из глюкозы, галактозы, N-ацетилглюкозамина и рамнозы. Главным фактором вирулентности СГВ является полисахаридная капсула. Из белковых факторов патогенности стоит отметить С5а пептидазу, бета-гемолизин, С протеины (альфа- и бета-), гиалуронидазу, Sip белок, CAMP фактор (В-белок), а также комплекс протеаз, гемолизин, адгезины и др. [24, 25, 50, 154, 184, 208, 214, 258]. По вариации структуры полисахаридной капсулы различают 10 различных серотипов (сероваров) *S. agalactiae*: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, при этом на 6 из них (Ia, Ib, II–V) во всём мире приходится 98% [45, 50, 215, 258]. Десятый серотип (IX) был описан в 2007 году. Частота встречаемости их неодинакова в зависимости от региона. В России наиболее распространены стрептококки серотипов Ib и III [50], в США и Европе серотипы Ia, II, III и V обнаруживаются в 80–90% всех клинических изолятов, тогда как серотипы IV, VI, VII и VIII наблюдаются лишь изредка, в Индии преобладают серотипы Ia и Ib, однако, распространение серотипов со временем может постепенно меняться [25, 50, 117, 141, 154, 197, 200, 215, 246, 258].

Помимо различия серотипов, в 2003 г. Н. Джонсом было проведено исследование штаммов СГВ с помощью мультилокусного сиквенстипирования

(multilocus sequence typing, MLST) [43, 168, 222]. Оно осуществляется путем секвенирования семи генов «домашнего хозяйства» для любого штамма СГВ и комбинация этих 7 геномных локусов создает тип последовательности [45, 256]. В результате было выделено 29 сиквенс-типов (sequence type, ST) [43]. Инвазивные штаммы СГВ, вызывающие неонатальные заболевания, встречались в 17 из 29 ST. Из всего разнообразия типов штаммов обнаружены 4 основных, которые встречались у 66% изолятов: ST-1, ST-17, ST-19 и ST-23 [43, 45, 222], из которых ST-1 и ST-19 были в основном связаны с бессимптомным носительством СГВ, ST-23 был распространён как среди бессимптомных носителей, так и среди случаев инвазивного заболевания, а штаммы ST-17 серотипа III были связаны с неонатальными инвазивными инфекциями [222].

Инфекции, вызываемые *S. agalactiae*, относятся к числу наиболее значимых в акушерстве, так как они могут приводить к тяжелой патологии у беременных женщин, родильниц и новорожденных детей, но могут так же быть причиной развития заболеваний и у пожилых людей [34, 43, 75, 246, 258, 298].

Механизм развития СГВ-инфекции зависит от ряда факторов, в частности от путей заражения, генетических особенностей и состояния иммунной системы макроорганизма, а так же свойств возбудителя [50]. При колонизации СГВ обычно симптомы отсутствуют, однако, у взрослых они могут вызывать такие заболевания, как: пиелонефрит, артрит, мастит, эндокардит, развитие абсцессов, септицемию и ряд неблагоприятных исходов для матери и ребёнка.

*S. agalactiae* являются распространенной причиной воспалительных заболеваний урогенитального тракта женщин и до настоящего времени, в структуре возбудителей перинатальных инфекций, занимает одно из ведущих мест [23, 106]. У беременных женщин, колонизированных СГВ, повышен риск замершей беременности, преждевременных родов и мертворождений [67, 75, 298]. Чаще всего инфицирование плода происходит внутриутробно, когда СГВ восходящим путем попадают из влагалища в амниотическую жидкость. Риск развития неонатальной инфекции у новорожденных от женщин-носителей

СГВ почти в 30 раз превышает таковой у младенцев от рожениц без СГВ [23, 67], но также возможно инфицирование во время прохождения плода через родовые пути матери (интранатально), при этом колонизация кожи и слизистых оболочек ребенка может протекать без признаков инфекционного процесса. Чем массивнее колонизация *S. agalactiae* кожи и слизистых оболочек новорожденных, тем больше вероятность развития инфекционного процесса [23]. Ребенок может инфицироваться также в первые часы и сутки после рождения (постнатальный период), однако, это происходит гораздо реже по сравнению с перинатальной и интранатальной контаминацией [24].

Факторами риска развития инфекции у ребенка, рожденного от *S. agalactiae*-инфицированной женщины, являются: возраст беременной (младше 20 лет), выкидыши или медицинские аборты в анамнезе, амнионит, преждевременные роды (менее 37 недель), лихорадка в родах (более 37,5 °С), длительный безводный период (более 12 часов) и наличие СГВ-инфекции у ранее рожденных детей [24, 243, 250].

Стрептококковая инфекция может протекать в двух формах: ранняя СГВ-инфекция, развивающаяся в первые шесть дней жизни, и поздняя СГВ-инфекция, которая начинается с седьмого дня жизни и может продолжаться до трех месяцев [23, 43, 75]. Ранняя инфекция у новорожденных детей может проявляться в виде сепсиса или внутриутробной пневмонии, которые развиваются в первые 48 часов жизни, а также в виде менингита с более поздним началом. Иногда инфекция протекает очень остро, молниеносно, летальность при этом может достигать 60% [23, 43, 304]. Показатели заболеваемости СГВ-инфекцией среди новорожденных, согласно данным различных исследований, варьируют в пределах от 0,43 [75, 176] до 0,53 [43] случаев на 1000 живорожденных, при этом уровень летальности составляет от 9,6% до 12,1%. Показатели заболеваемости и смертности для ранних инфекций в два раза превышают соответствующие показатели для поздних инфекций [43, 75, 176].

В мире существует несколько подходов к проведению антенатального скрининга на СГВ. Первый – это универсальный скрининг на *S. agalactiae*

на поздних сроках беременности (35–37 недель) с применением метода культуральной диагностики. Второй подход основан на наличии акушерских факторов риска развития инфекции (роды при сроке беременности <37 недель, безводный промежуток более 18 часов, температура тела >38°C). Существует значительная неоднородность в политике скрининга и охвате во всем мире. Универсальный антенатальный скрининг на СГВ применяется в США и Канаде [45, 75, 256]. В Нидерландах и Великобритании тестирование проводят при наличии симптомов заболевания, связанных с СГВ, таких как преждевременные роды, бактериурия или если в анамнезе были неблагоприятные исходы беременности [200, 295].

В России, согласно Приказу МЗ РФ № 1130н от 20.10.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология», необходим скрининг беременных на наличие СГВ в сроки 35–37 недель беременности. Согласно этому приказу, проводится бактериологическое исследование отделяемого влагалища или одновременно влагалища и прямой кишки с целью выделения *S. agalactiae*. При положительном результате исследования во время родов назначаются антибактериальные препараты с целью антибиотикопрофилактики антенатального инфицирования плода [45].

На сегодняшний день, для того, чтобы предупредить передачу СГВ от матери ребенку, Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) рекомендует проводить антибиотикопрофилактику пенициллином (или ампициллином) на сроках беременности 35-37 недель у женщин с наличием СГВ во влагалище и в прямой кишке, а так же у беременных с бактериурией, вызванной *Streptococcus agalactiae* [23, 243, 254]. Согласно данным, заболеваемость СГВ-инфекцией в странах, где используют антибиотикопрофилактику, снижалась приблизительно в 3,3 раза по сравнению с теми, где профилактика не проводилась [43, 176]. Однако, со временем, показатели неонатальной заболеваемости перестали снижаться [304], а где-то

стали увеличиваться [96], что может быть связано с селекцией резистентных к антимикробным препаратам СГВ [43].

### **1.3.3. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых стрептококками группы *S. anginosus***

Группа *Streptococcus anginosus* (SAG), которая до 1996 года называлась группой «*Streptococcus milleri*», состоит из трех отдельных видов: *S. anginosus*, *S. constellatus* и *S. intermedius* [89, 123, 161, 210, 212, 235]. Микроорганизмы группы *Anginosus* относятся к условно-патогенным, являются микроаэрофильными анаэробами [50], демонстрирующими различные виды гемолиза ( $\alpha$ ,  $\beta$  или  $\gamma$ ) [66, 123, 210, 212, 270]. Кроме того, они полиагглютинабельны при выявлении лэнсфилдовских антигенов [66]. Среди представителей группы SAG, *S. intermedius* и *S. constellatus* наиболее часто связаны с зубным налетом и заболеваниями пародонта [263], в то время как *S. anginosus* колонизирует слизистые оболочки полости рта [235]. Однако каждый из них может колонизировать ротоглотку [89, 161], желудочно-кишечный тракт и мочеполовую систему, а из-за распространения из пищеварительной системы возможна и вагинальная колонизация [270, 307].

Первоначально SAG были обнаружены в абсцессах зубов, кариозных поражениях и пародонтите, но множество исследований, опубликованных за последние два десятилетия, свидетельствуют о том, что SAG являются важными бактериальными патогенами [100, 269], способными вызывать неинвазивные и инвазивные инфекции после попадания в стерильные среды организма, включая кровь и серозную полость, которые в конечном итоге поражают ткани и органы различных систем организма как у взрослых, так и у детей [123, 132, 269, 270, 280, 296].

Есть свидетельства того, что инфекции полости рта, такие как гингивит, абсцессы зубов и пародонтит [101], служат потенциальными факторами риска попадания SAG в кровотоки через пародонтальные карманы [235]. Кроме того,

даже легкое кровотечение из десен, которое часто возникает после чистки зубов, может быть связано с почти восьмикратным повышением вероятности развития бактериемии [238]. Транслокация SAG в кровотоки также может быть связана с различными патологическими состояниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гепато-билиарной системы, особенно при опухолевых процессах [1, 18, 238]. Так, исследование проведенное в городе Калгари (Канада), показало, что показатель заболеваемости инвазивными инфекциями за период с 1999 по 2004 гг., вызванными SAG, составил 8,65 на 100 тыс. населения и был сопоставим с показателями для всех других гнойных заболеваний стрептококковых этиологий, вместе взятых, в этом регионе [269]. В другом исследовании, проведенном в Израиле в 2012 году, показатель ежегодной заболеваемости инфекциями, вызванными стрептококками группы *Anginosus*, составил 8,8 на 10 тыс. госпитализированных [260].

Представители SAG отличаются различной степенью распространенности и связаны с разнообразной клинической картиной [17, 235, 270]. Они могут являться этиологической причиной инфекций центральной нервной системы (абсцесс головного мозга), сердечно-сосудистой системы (эндокардит, перикардит), дыхательных путей (эмпиема, абсцесс лёгкого, медиастинит) или воспаления органов брюшной полости (абсцесс печени, холангит) [18, 42, 123, 294]. Ретроспективный анализ 463 историй болезни пациентов с положительным результатом выделения SAG за период с 2014 по 2019 гг. выявил, что наибольший удельный вес принадлежит *S. anginosus* (54,86%), *S. constellatus* (37,37%) и *S. intermedius* (7,77%) [123]. Аналогичные данные приводят и другие авторы [296]. По имеющимся данным, *S. anginosus* преимущественно выделяется при инфекциях ЖКТ, мочеполовой системы [235, 309], из культур крови и часто выделяется в ассоциации с другими микроорганизмами [124, 270]. *S. constellatus* имеет тропность к дыхательным путям, а так же выделяется при инфекциях мягких тканей и абсцессов, расположенных внутри брюшной полости [18, 235, 270]. *S. intermedius* чаще ответственен за инфекции головы, шеи, центральной нервной системы (ЦНС) [235, 279] и часто выделяется из абсцессов головного

мозга [50, 207, 212, 270]. Отмечено, *S. intermedius* является более инвазивным и имеет высокий потенциал вызывать более тяжёлые инфекционные процессы, чем другие виды SAG, однако в крови его обнаруживают реже [18, 296]. Кроме того, в недавнем исследовании Y. Deng и соавторов, подтверждена роль *S. intermedius* в прогрессировании первичного множественного рака легких, ингибируя апоптоз опухолевых клеток и активируя процесс клеточного цикла [278].

По имеющимся данным, частота развития инфекций, этиологически связанных с SAG, увеличивается на фоне системных заболеваний. Согласно данным авторов, существуют факторы, наиболее тесно связанными с развитием инфекционного процесса. К таким факторам относятся заболевания ЖКТ (включающие варикозное расширение вен пищевода, дивертикулярную болезнь с перфорацией кишечника, а также цирроз, злокачественные новообразования и болезнь Крона) [95, 119, 129, 223], сахарный диабет, заболевания ЦНС, хроническая почечная недостаточность, заболевания соединительной ткани [123], муковисцидоз [212, 235, 270], СПИД, употребление алкоголя и наркотиков, курение [251]. Кроме того, возраст также играет роль в течении и развитии заболевания и, по мнению различных авторов, повышенный риск прогнозируется у лиц старше 65 лет [270] или в возрасте 35-54 года [123].

Все эти данные свидетельствует о том, что истинный патогенный потенциал этих видов стрептококков не был должным образом оценен в предыдущие годы.

#### **1.3.4. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых *S. dysgalactiae***

*S. dysgalactiae* –  $\beta$ -гемолитический стрептококк. Согласно современной классификации, делится на два подвида: *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* (SDSD) и *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) [49, 50, 165, 229, 272, 275]. SDSD считаются строгими патогенами животных и чаще всего ассоциируются с маститом крупного рогатого скота [165, 229]. Но в последние

годы, хотя и редко, регистрируются заболевания, связанные с этим подвидом [87, 229, 230, 268, 273, 274, 275].

Наибольшее медицинское значение имеет подвид SDSE, который включает штаммы, выделенные от человека. *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, по классификации Лэнсфилд, относятся к группам С и G, реже к А и L [30, 50, 143, 272]. *S. dysgalactiae* колонизирует верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожу и влагалище человека [50].

SDSE и *S. pyogenes* считаются филогенетически родственными микроорганизмами [209], а факторы вирулентности SDSE, включающие белок M, стрептокиназу, гемолизин, стрептолизин S и O, закодированы генами, высоко гомологичными генам, идентифицированным у *S. pyogenes* [50, 127, 131, 159, 218, 306]. Однако, у *S. dysgalactiae* отсутствует ряд факторов вирулентности, присущих СГА, таких как эритрогенный токсин В и капсула гиалуроновой кислоты [306]. Одним из наиболее важных факторов патогенности SDSE является стрептокиназа, которая позволяет микроорганизму распространяться и проникать в более глубокие слои посредством активации плазминогена [159, 286]. Помимо этого, по имеющимся данным, инвазивные штаммы SDSE характеризуются повышенной активностью стрептокиназы по сравнению с неинвазивными штаммами [193].

Есть данные, в которых сообщается о переносе генов между SDSE и *S. pyogenes*, включающем основные факторы вирулентности и детерминанты устойчивости к антимикробным препаратам [166, 199]. Кроме того, межвидовой перенос генов, отвечающих за синтез углевода серогрупп, привел к появлению SDSE, способных экспрессировать углевод А [147].

Штаммы *S. dysgalactiae* считаются менее патогенными, чем стрептококки группы А и В, однако, в последние годы их роль в развитии заболеваний человека возросла [49]. Многие клинические [118, 122, 182, 248, 272] и эпидемиологические [225, 240] исследования показали, что SDSE может приводить к развитию широкого спектра заболеваний, от более легких, таких как фарингит и инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) [128], до тяжелых

инвазивных инфекций, схожих с теми, которые вызывает *S. pyogenes* [49, 94, 105, 202, 218, 272], к ним относятся целлюлит, абсцессы внутренних органов, синдром стрептококкового токсического шока, некротический фасциит, миозит и ряд других тяжелых заболеваний [118, 218, 232, 310].

Так, в крупном эпидемиологическом исследовании инвазивных инфекций кровотока, проведенном в Западной Норвегии, обнаружили, что доля инфекций кровотока, вызванных *S. dysgalactiae*, постепенно увеличилась с 1,3% до 2,9% за период с 1999 по 2021 гг. и он стал пятой по частоте причиной инфекций кровотока [272], а в Японии и Финляндии превзошел СГА и СГВ в качестве ведущей причины развития инвазивных заболеваний [126, 218]. В крупном международном (Норвегия, Дания, Швеция, Германия, Нидерланды) многоцентровом проспективном когортном исследовании *S. dysgalactiae* стал второй по частоте причиной мономикробных некротизирующих инфекций мягких тканей, а у более 40% пациентов наблюдался септический шок [255].

Исследование, проведенное Агентством по охране здоровья Великобритании, зафиксировало рост случаев бактериемии, связанной со стрептококками группы G и C на 100% и 14% соответственно за период с 2006 по 2012 год [232]. Кроме того, данные исследований, проведенных в различных регионах мира, включая такие страны, как Канада [127, 133], Венгрия [113], Дания [225] и Австралия [104], свидетельствуют о значительном росте случаев инвазивных инфекций, связанных со стрептококками группы G и C за последние десятилетия [272].

Уровень смертности при инвазивных заболеваниях, связанных с *S. dysgalactiae* колеблется и составляет от 6 до 20% [114, 121, 122, 232, 241]. Рост заболеваемости и смертности при заболеваниях, связанных с SDSE, обусловлен множеством факторов. По данным различных отчетов, основное бремя инвазивных форм инфекций приходится на людей старшего возраста (более 67 лет), среди которых летальность достигает 14% [232, 272]. По данным О. Оррегаард и соавторов [272], инфекции кровотока, этиологически связанные с *S. dysgalactiae*, наиболее часто встречались среди пациентов старшего возраста

(медиана 75 лет), чем при инфекциях, вызванных *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* и *S. anginosus* (Me=53, Me=64, Me=67, Me=62 соответственно).

Кроме того, по разным сообщениям, лица с хроническими заболеваниями, в особенности с сахарным диабетом, иммуносупрессией и злокачественными новообразованиями, более предрасположены к развитию инвазивных форм инфекций [133, 201, 232].

### **1.3.5. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых *S. gallolyticus***

*S. gallolyticus* –  $\gamma$ -негемолитический стрептококк, который относится к серогруппе D, принадлежащий большой группе фенотипически разнообразных бактерий – комплексу *S. bovis/S. equinus* [50, 62, 92, 261]. На сегодняшний день принята классификация, основанная на данных мультилокусного типирования последовательностей, в соответствии с которой выделены семь подвидов: *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus*, *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, *Streptococcus infantarius* subsp. *infantarius*, *Streptococcus lutetiensis*, *Streptococcus alactolyticus* и *Streptococcus equinus* [170]. Бактерии были впервые обнаружены в толстой кишке крупного рогатого скота [179].

Наиболее часто встречающимся у взрослого населения подвидом является *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (SGSG) (ранее *Streptococcus bovis* биотип I), который относится к условно-патогенным микроорганизмам и обнаруживается в толстой кишке у 10–15% здоровых людей [276]. Между тем, исследование, проведенное в Германии для обнаружения *S. gallolyticus* с использованием высокочувствительной техники ПЦР, показало, что частота носительства достигает 62,5% в стуле 99 здоровых добровольцев [116]. По данным С. Rusniok и соавторов, частота обнаружения *S. gallolyticus* увеличивается у лиц, проживающих в сельской местности и имеющих тесный контакт с животными [167], что подтверждает зоонозный характер микроорганизма.

SGSG тесно связаны с бактериемией, инфекционным эндокардитом, менингитом, различными инвазивными инфекциями и колоректальным раком (КРР) [261, 276, 305]. Кроме того, *S. gallolyticus* является редкой причиной неонатальной инфекции как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных, клинически напоминая таковую при инфекциях, вызванных СГВ [227]. Как и при инфекциях, вызванных *S. agalactiae*, считается, что колонизация влагалища и вертикальная передача плоду по восходящему пути, особенно при длительных разрывах околоплодных оболочек, а также интранатальная передача могут привести к неонатальному инфицированию [140, 158].

Транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта в кровь может произойти при выполнении врачебных манипуляций или же вследствие повышения проницаемости кишечной стенки [55]. Связь *S. gallolyticus* с развитием эндокардита была впервые выявлена в 1951 году [217], а позднее ряд эпидемиологических исследований подтвердили эту связь [261]. Важно отметить, что у большинства пациентов с эндокардитом, связанным с SGSG, обнаруживаются бессимптомные колоректальные опухоли [102], или же они развиваются со временем [277]. Механизм, лежащий в основе связи между *S. gallolyticus* и КРР, до конца не изучен, однако, на сегодняшний день достигнуты значительные успехи.

SGSG способен синтезировать более 20 различных аминокислот и витаминов, тем самым являясь неприхотливым к потребностям в питании [167]. Подобно другим патогенным стрептококкам, *S. gallolyticus* кодирует внеклеточную капсулу, имеющую высокую степень сходства с серотипом 23F *S. pneumoniae*, которая, по мнению авторов, защищает ее от иммунного ответа хозяина, блокируя провоспалительный ответ [125]. Кроме этого, J. Sillanpää и соавторы, выявили три оперона пили – *pil1*, *pil2* и *pil3* [86]. *Pil1* способствуют связыванию SGSG с коллагеном типов I и IV, что приводит к развитию эндокардита. По имеющимся данным, опухоли толстой кишки имеют более высокий уровень содержания коллагена IV по сравнению с нормальной тканью, а *pil3* непосредственно способствуют прикреплению *S. gallolyticus* к толстой

кишке, что, вероятно, объясняет высокую колонизацию *S. gallolyticus* диспластических тканей в толстой кишке [261]. Было также доказано, что *pil3* не только облегчают адгезию SGSG к поверхности клеток эпителия толстой кишки, но и облегчают их перемещение через кишечный барьер [305]. В исследовании влияния SGSG на развитие KPP авторы выявили, что около 74% опухолевой ткани и 47% прилегающих нормальных тканей были положительными на *S. gallolyticus* [277], что подтверждают и данные других авторов [93].

Еще одной способностью *S. gallolyticus* является способность продуцировать двухпептидный бактериоцин под названием «галлоцин», способствующий усилению бактериальной колонизации толстой кишки путем подавления роста близкородственных комменсалов, тем самым создавая подходящую нишу для колонизации SGSG, что подтверждают исследования ряда авторов [130, 162, 163, 164]. Таким образом, галлоцин представляет собой первый бактериальный фактор, объясняющий связь *S. gallolyticus* с KPP [163].

### **1.3.6. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых *S. pneumoniae***

*S. pneumoniae* (пневмококк) – представляет собой грамположительный диплококк, относящийся к группе условно патогенных факультативных анаэробов [9]. При культивировании на кровяном агаре при аэробных условиях образует четкий  $\alpha$ -гемолиз, а в анаэробных условиях –  $\beta$ -гемолиз вследствие образования пневмолизина [50, 62]. Пневмококки являются естественными обитателями органов дыхания человека с преимущественной локализацией в носовой полости и глотке [83, 137, 171]. Распространенность носительства в разных возрастных группах отличается и зависит от семейного, социального статуса, состояния здоровья и других факторов. Так, носительство *S. pneumoniae* выделяется из носоглотки у 40-60% детей и у 5-30% взрослого населения [83].

Факторами вирулентности *S. pneumoniae* являются полисахаридная капсула, протеаза секреторного иммуноглобулина, пневмолизин, тейхоевые кислоты, фрагменты пептидогликана, поверхностный клеточный адгезин и аутолизин [44]. Полисахаридная капсула является главным фактором вирулентности и препятствует фагоцитозу клетками иммунной системы хозяина. На основании строения полисахаридной капсулы, на сегодняшний день, выделено 96 серотипов, из которых наиболее распространенными являются около 25 типов, отличающихся между собой по таким свойствам, как чувствительность к антимикробным препаратам, способность к колонизации и развитие инвазивных форм заболеваний и прочее [9, 14, 16, 32, 41, 70, 81]. Наиболее вирулентными серотипами являются: серотип 3 – демонстрирует наибольшую патогенность у взрослых, вызывая тяжелые инвазивные инфекции, серотипы 1, 5, 7F и 14 – характеризуются высокой трансмиссивностью и способностью вызывать вспышки в организованных коллективах (военные контингенты, детские учреждения), серотип 19A – отличается полирезистентностью к антимикробным препаратам с пост-вакцинальным ростом заболеваемости. В различных географических регионах серотиповой состав значительно отличается и со временем меняется, на что большое воздействие оказывает применение конъюгированных вакцин [14].

Резервуаром и источником *S. pneumoniae* является человек, больной инвазивной или неинвазивной формой инфекции, или бактерионоситель. Механизм передачи инфекции – аэрозольный. Человек заражается воздушно-капельным путем, особенно при тесном общении. Большинство случаев пневмококковых инфекций спорадические, однако, встречаются и вспышки заболеваемости в «закрытых» коллективах (дома ребенка, воинские части, дома престарелых и другие) [16, 62].

*S. pneumoniae* является возбудителем широкого спектра инфекционных заболеваний и глобальной проблемой ввиду широкой распространенности. По мнению экспертов ВОЗ, заболевания стрептококковой этиологии являются наиболее часто возникающими у человека бактериальными инфекциями и имеют

высокую социально-экономическую значимость как в мире, так и в России [7, 9, 14, 81, 83]. Пневмококковая инфекция относится к наиболее опасным заболеваниям, которая, до появления вакцины, приводила к смерти 1,5 млн. человек в год, преимущественно детей (около 40%) в возрасте до 5 лет [15, 79, 257]. Среди стран с самым высоким бременем заболеваемости пневмококковыми инфекциями Китай занимает 4 место, составляя 3% от общего мирового бремени [257].

Клинические проявления пневмококковых инфекций разнообразны и варьируют от бессимптомного носительства и легких форм, склонных к спонтанному разрешению (синусит, отит, обострение хронического бронхита), до тяжелых и крайне тяжелых жизнеугрожающих инвазивных заболеваний, таких как менингит, пневмония, сепсис [5, 14, 81, 257]. Распространенность инвазивных форм заболеваний варьирует и составляет от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения и зависит от географического района, социально-экономических, генетических особенностей и различий статистического учета в разных странах [14, 152, 188]. Так, в США показатель заболеваемости в 2018 году инвазивными формами пневмококковой инфекции (ИПИ) составил 9,6 на 100 тыс. населения, а в Великобритании показатель заболеваемости достиг 20,6 на 100 тыс. населения в возрасте старше 65 лет [91, 245]. Показатель летальности при ИПИ может достигать 20% при развитии септицемии и 50% при развитии менингита, с наиболее высокими показателями смертности среди детей и взрослых с сопутствующими заболеваниями [14, 181, 187]. Двадцатилетнее исследование, проведенное в США в период с 1999 по 2019 года, выявило 5,5% летальности при ИПИ в возрастной группе до 18 лет [205]. В Колумбии уровень летальности при ИПИ составляет 7,5% [234], а по данным Института здоровья Карлоса III (Испания), уровень летальности взрослого населения при ИПИ достигает 22% [287]. По разным оценкам, в период с 2000 по 2015 гг. количество случаев тяжелой формы пневмококковой инфекции составило 3,7 млн. случаев, а число смертей детей от пневмонии и менингита пневмококковой этиологии достигло

294 тыс., при этом приблизительно половина всех случаев произошла в четырех странах Африки и Азии [9].

*S. pneumoniae* играет первостепенную роль в развитии пневмонии [14, 57, 137, 299]. По данным эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями, по итогам 2022 года в России 11,5% внебольничных пневмоний имели бактериальную этиологию, 0,8% – пневмококковую, 15,3% – вирусную. В остальных 72,4% случаев возбудитель не был установлен. Возможной причиной низкого уровня заболеваемости и этиологической расшифровки внебольничной пневмонии, являются сложности выделения *S. pneumoniae* и отсутствие указаний на определение возбудителя в алгоритмах оказания помощи больным с пневмонией [9, 16]. Однако согласно исследованиям зарубежных [186, 236] и отечественных [15, 69, 84, 85] авторов, 25-45% внебольничных и 3-5% внутрибольничных инфекций этиологически связаны с *S. pneumoniae*.

Риск летального исхода от пневмонии и ее осложнений достигает 5-7% среди молодых взрослых и увеличивается с возрастом. По некоторым данным, в 1990 году от пневмонии в мире погибло 600 тыс. человек в возрасте старше 70 лет, а в 2021 году этот показатель достиг 1,23 млн. человек [137].

Заболеваемость внебольничными пневмониями на территории Российской Федерации (по данным Роспотребнадзора) в 2023 году составила 498 на 100 тыс. населения, что выше заболеваемости в 2022 году (407 на 100 тыс. населения). Темп прироста заболеваемости, по сравнению с 2022 годом, равен 22% [48]. Пневмония, связанная с *S. pneumoniae*, чаще осложняется эмпиемой и в 2/3 случаев приводит к смерти. Жизнеугрожающей формой пневмококковой инфекции является пневмококковый сепсис, который приводит к развитию тяжелого шокового повреждения внутренних органов [14].

Такие сопутствующие патологии, как хронические бронхообструктивные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, вирусные инфекции, сахарный диабет, онкогематологические заболевания, ВИЧ-инфекция и другие, являются одной из причин утяжеления течения пневмонии [14]. Так, по данным М. Inghammar и соавторов, более чем четырехкратное увеличение риска развития

инвазивной пневмококковой инфекции наблюдалось при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в 2 раза у больных бронхиальной астмой, в 5 раз у больных с легочным фиброзом и 2-7 раза у больных с саркоидозом и бронхоэктазами [206]. Кроме того, более тяжело протекают инфекции у лиц, имеющих контакт с парами металлов, минеральной или другой пылью, а загрязнение рабочей зоны аэрозольными частицами приводит не только к спорадическим случаям пневмококковой инфекции, но и к вспышечной заболеваемости [14]. Пациенты с ХОБЛ составляют около 25% госпитализированных с внебольничной пневмонией, а летальность может достигать 27%, что соответствует V классу (максимально неблагоприятному) по шкале PORT (Pneumonia Outcomes Research Team). 15% летальность наблюдается у пациентов с внебольничной пневмонией, имеющих в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечно-сосудистую недостаточность и сахарный диабет [4, 14, 19, 68, 190].

Важную роль в контроле инфекций, связанных с *S. pneumoniae*, играет специфическая вакцинопрофилактика. Рациональная антибиотикотерапия в комбинации с вакцинацией препятствуют распространению резистентных штаммов и тем самым развитию тяжелых форм инфекции. В Российской Федерации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок массовая вакцинация началась в 2014 году [14, 16]. Охват населения прививками против пневмококковых инфекций на территории РФ (по данным Роспотребнадзора) увеличивается с каждым годом, достигнув в 2023 году 95,94% для детей в возрасте 12 месяцев (в 2022 году 95,7%) и 92,8% для детей в возрасте 2 лет (в 2022 году 92,05%) [48].

В тех странах, где была внедрена вакцинация высокого уровня охвата, наблюдается снижение заболеваемости пневмококковыми инфекциями, включая и инвазивные формы. Кроме того, отмечается также уменьшение циркуляции и значимости вакцинных серотипов пневмококка, что приводит к возрастанию частоты случаев, ассоциированных с «невакцинными» серотипами [80, 81, 82, 83, 115]. Полученные данные обосновывают потребность в продолжении

мониторинга за серотипами, циркулирующими на территории Российской Федерации, и возможный дальнейший переход на вакцины с более высокой валентностью, в соответствии с серотиповым составом популяции пневмококков [14, 16].

#### **1.4. Устойчивость стрептококков к антимикробным препаратам**

По данным ВОЗ, рост распространенности микроорганизмов, устойчивых к антибактериальным препаратам, представляет собой одну из самых серьезных глобальных проблем общественного здравоохранения [172]. В список приоритетных бактериальных патогенов BRPL (2024 г.) включено 15 семейств антибиотикорезистентных бактерий, выделенных в группы критического, высокого и среднего уровней приоритетности. К группе критического уровня приоритетности были отнесены: *Acinetobacter baumannii* – устойчивые к карбапенемам, *Enterobacterales* – устойчивые к цефалоспорином третьего поколения, *Enterobacterales* – устойчивые к карбапенемам, *Mycobacterium tuberculosis* – устойчивые к рифампицину. К группе высоко уровня приоритетности были отнесены: *Enterococcus faecium*, устойчивые к ванкомицину, *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивая к карбапенемам, бактерии рода *Salmonella* и *Shigella*, устойчивые к фторхинолонам, *Non-typhoidal Salmonella*, устойчивые к фторхинолонам, *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивые к цефалоспорином третьего поколения и/или фторхинолонам, *Staphylococcus aureus*, устойчивый к метициллину. К патогенам среднего уровня приоритетности относятся *Streptococcus pneumoniae* (устойчивый к макролидам) и *Haemophilus influenzae* (устойчивый к ампициллину). Впервые в этот список были внесены стрептококки группы А, устойчивые к макролидам и группы В – устойчивые к пенициллину. Эти патогены вызывают особую тревогу, поскольку они ассоциируются с высоким бременем заболеваний, особенно среди уязвимых групп населения и в странах с низким уровнем дохода [308].

Возникновение и эволюция устойчивости к антимикробным препаратам является динамическим процессом и может значительно различаться в разных странах [88]. Устойчивость к антимикробным препаратам среди *Streptococcus* spp. длительное время сохранялась на невысоком уровне. Однако в последние годы, по имеющимся данным, стрептококки различных видов демонстрируют рост устойчивости и неодинаковый уровень чувствительности к антибактериальным препаратам [77, 54].

На сегодняшний день препаратами выбора первого ряда для лечения как неинвазивных, так и инвазивных стрептококковых инфекций, являются пенициллин (феноксипенициллин), аминопенициллины, а также цефалоспорины I поколения [6, 88, 144]. Однако, согласно сообщениям, в ряде случаев может наблюдаться неэффективность применения этих антибиотиков, что многие авторы связывают с мутацией в гене *pbp2x*, кодирующем пенициллин-связывающие белки, и приводящей к восьмикратному увеличению минимальной подавляющей концентрации (МПК) препаратов [88, 239, 284, 311]. По данным А. Науес и соавторов, мутация в гене *pbp2x* встречается достаточно редко и только 4 из 9667 штаммов содержали мутации вблизи активных участков транспептидазы *pbp2x* [253].

При анализе литературы были обнаружены сообщения о случаях выявления культур *S. pyogenes*, умеренно резистентных или даже резистентных к пенициллину. Исследование, проведенное в Мексике, показало снижение чувствительности к пенициллину у 5% изолятов (МПК от 0,25 до 0,75 мкг/мл) [97]. В Индии было обнаружено 20,6% штаммов нечувствительных к пенициллину [252], а в Японии 2 изолята *S. pyogenes* из 93 были резистентны к пенициллину (МПК > 2,0 мкг/мл) [151].

Интересно, что данная мутация была обнаружена и у *S. agalactiae*, и *S. pneumoniae*. Первое упоминание о сниженной чувствительности *S. agalactiae* к пенициллину было в 2008 году и с тех пор она была зарегистрирована в США, Канаде, Корее и Японии [178].

Согласно данным многоцентрового эпидемиологического исследования (ПеГАС 2014-2017) антибиотикорезистентности клинических штаммов *S. pyogenes*, выделенных от пациентов с различными формами стрептококковых инфекций в 14 городах России, было выявлено, что пенициллин сохранял активность в отношении всех исследованных штаммов *S. pyogenes* [6]. Похожие результаты демонстрируют и авторы зарубежных работ, в которых все 95 штаммов СГА, полученные при инвазивных и неинвазивных формах инфекции в Кейптауне (Южная Африка), были чувствительны к пенициллину [90].

Пациентам с аллергическими реакциями на пенициллин препаратами выбора являются макролиды и линкозамиды. Резистентность к макролидам появилась менее чем через двадцать лет после открытия и использования первого макролида, что значительно усложняет лечение пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей с аллергией на пенициллин [88, 99, 144]. Еще большее опасение вызывает увеличение устойчивости к линкозамидам, так как клиндамицин рекомендован в качестве дополнительного препарата к пенициллинам для борьбы с тяжелыми инвазивными инфекциями [142].

Устойчивость стрептококков к макролидам осуществляется за счет нескольких механизмов устойчивости с различными фенотипами. Фенотип М придает устойчивость к четырнадцати- и пятнадцатичленным кольцевым макролидам и клиндамицину. Фенотип макролид-линкозамид-стрептограмин В (MLSB тип лекарственной устойчивости) за счет пост-транскрипционной модификации рРНК-метилазами обеспечивает предотвращение связывания антибиотиков. Устойчивость к клиндамицину (линкозамиду) у таких штаммов может проявляться конститутивно (сMLCB) или индуцибельно (iMLSB). Резистентность у стрептококков обеспечивается, в основном, за счет двух метилаз, *ermA* – связанным с iMLSB, и *ermB* – связанным с сMLCB [46, 99, 144].

Показатели уровня устойчивости к эритромицину и клиндамицину варьируют и зависят от географического региона. Согласно данным многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014-2017», уровень резистентности к 14- и 15-членным макролидам варьировал от 12,1%

до 17,2%. Резистентными к клиндамицину были 2,4% штаммов [6]. Высокий уровень резистентности к эритромицину был выявлен в Италии (7,4%) [135] и Греции (15,4%) [148]. В Китае результаты эпидемиологического исследования выявили, что 94,8% изолятов были устойчивы к действию эритромицина, из которых 89,7% изолятов с резистентностью к эритромицину содержали ген *ermB* [150].

Согласно клиническим рекомендациям [47], препаратами выбора для антибиотикопрофилактики и лечения инфекций, связанных с СГВ, являются  $\beta$ -лактамы антимикробные препараты, к которым они считаются универсально восприимчивыми, однако, так же как и у *S. pyogenes*, из-за мутации в гене *pbp2x* некоторые авторы сообщают об увеличении числа штаммов с МПК близкой к контрольной точке восприимчивости [46, 88]. Так, Т. Seki и соавторы в своем исследовании сообщают об увеличении числа штаммов СГВ со сниженной чувствительностью к пенициллину с 2,3% в 2006 году до 14,7% в 2013 году [180]. В 2020 году были опубликованы результаты метаанализа, проведенного в Иране, с целью оценки чувствительности *S. agalactiae* к антибактериальным препаратам. Согласно полученным результатам, 3,9% и 7,1% штаммов, выделенных от беременных и новорожденных, были устойчивы к пенициллину и ампициллину [211].

В качестве альтернативных препаратов у женщин с высоким риском аллергических проявлений на  $\beta$ -лактамы рекомендовано назначение линкозамидов и гликопептидных антибиотиков. Между тем, отмечается рост устойчивости к альтернативным антибиотикам. В исследовании беременных женщин с выделением СГВ, проведенном в Леоне (Никарагуа), показатель устойчивости к пенициллину достигал 52,9%. Изоляты также проявляли высокий уровень резистентности к клиндамицину (38,8%), эритромицину (60,0%), цефтриаксону (24,7%) и меропенему (21,2%) [249]. Высокие значения устойчивости к макролидам и линкозамидам отмечены в Болгарии, где 58,9% изолятов проявляли устойчивость к эритромицину и 15,6% к клиндамицину [145].

Похожие данные публикуют и авторы таких стран, как Дания [264, 297], Португалия [198], Сербия [303] и Германия [242].

Согласно данным многоцентрового ретроспективного исследования, проведенного в США, резистентность СГВ с 1970-2021 гг. возросла к эритромицину с 4,0% до 32,3%, а к клиндамицину с 1,5% до 17,5% [155]. Данные мониторинга антибиотикорезистентности штаммов *S. agalactiae*, выделенных у беременных женщин и новорожденных в 2010-2022 гг. в Санкт-Петербурге (Россия), демонстрируют увеличение уровня резистентности к эритромицину с 18,4% до 42,1% и к клиндамицину с 15,6% до 39,3% [46]. Кроме того, о росте резистентности к этим антибиотикам свидетельствуют данные, полученные в 2017 году в Санкт-Петербурге, согласно которым 32% штаммов *S. agalactiae* были устойчивы к эритромицину и 22,5% к клиндамицину [262]. В Москве, с 2016 по 2019 гг., частота выявления резистентных к клиндамицину штаммов СГВ возросла с 24% до 38%, а к эритромицину – с 27,3% до 46,8% [35].

Большинство штаммов *S. pneumoniae*, а также все СГА и СГВ, обладают высокой чувствительностью к пенициллину, амоксициллину и некоторым цефалоспорином [53, 88], однако, все больше сообщений появляется об увеличении их антибиотикорезистентности к различным видам антимикробных препаратов, что ограничивает выбор антибиотиков для эмпирической терапии при внебольничных инфекциях.

Серьезную проблему вызывает резистентность *S. pneumoniae* к  $\beta$ -лактамам в сочетании с макролидами и линкозамидами. Первые спорадические случаи выделения пневмококков с промежуточной устойчивостью к пенициллину появились в 1960 годах в Австралии, Новой Гвинее, Южной Африке и Соединенных Штатах Америки. Позже, в середине 1970 годов появился первый штамм пневмококка с высоким уровнем резистентности, а уже в 1980 годах случаи были описаны во всем мире [199].

Согласно данным международного исследования TEST (2015-2017 гг.), уровень чувствительности к пенициллину в мире варьировал от 29,9% в Азии до 67,6% в Европе и в среднем составил 61,7% [5]. По данным исследования

устойчивости к антибиотикам (SOAR), проведенном в Чехии, 91,5% изолятов *S. pneumoniae* были устойчивы к пенициллину [300]. В России, согласно результатам многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014-2017», уровень чувствительности к пенициллину составил 65,1% [5]. В Китае 42% изолятов *S. pneumoniae* проявляли резистентность к пенициллину, 98% к эритромицину, 96% к тетрациклину и 72% к сульфаниламиду. Между тем, изоляты показали высокую восприимчивость к левофлоксацину (2% резистентных штаммов), офлоксацину (2%) и моксифлоксацину (0%) [169].

Устойчивость к макролидам отличается в зависимости от географического региона и до 2010 года значения варьировали на уровне 20-40% [88]. Более поздние исследования показывают высокие показатели резистентности к макролидам. Так, в Турции показатель резистентности равен 47,7% [237], в Польше – 52,9% [231], в США – от 37,5% до 42,5% [281], в Эфиопии – 59,6% [98]. По данным Р.С. Козлова и соавторов, в России отмечена высокая частота устойчивости *S. pneumoniae* к группе макролидов/линкозамидов: 40,5–42% для 14- и 15-членных макролидов, 23% – для клиндамицина [189].

В настоящее время во всем мире и в России мало исследований по определению чувствительности стрептококков групп С и G, однако, в последние годы описаны случаи приобретенной резистентности их к антимикробным препаратам и рост случаев заболеваний, вызванных этими видами. Так, согласно данным Ю.Ю. Ильясова и соавторов, пенициллины, цефалоспорины III и IV поколения и ванкомицин являются наиболее активными в отношении исследованных стрептококков групп С и G. К препаратам тетрациклинового ряда, ципрофлоксацину и амикацину были устойчивы более 60% штаммов, а 50,7% из всех штаммов проявляли устойчивость к трем и более антимикробным препаратам [31].

Приведенные данные антибиотикорезистентности демонстрируют весьма тревожные результаты и настоятельно требуют мониторинга этой проблемы, а также внедрения мер контроля и предупреждения распространения резистентных штаммов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы».

Исследование носило комплексный многоэтапный характер с использованием описательных и аналитических эпидемиологических приемов, ретроспективного эпидемиологического анализа. Этапы исследования представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Этапы исследования, объем проанализированных материалов

Номер этапа	Этапы исследования	Содержание этапа и методы исследования
1	Поиск и анализ источников литературы	Основные направления научного поиска: вопросы об эпидемиологических особенностях стрептококковых инфекций; особенности и характеристика различных видов стрептококков ( <i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. gallolyticus</i> , <i>S. pneumoniae</i> ); система эпидемиологического надзора за стрептококковыми инфекциями; подходы и методы диагностики и профилактики стрептококковых инфекций. Методы исследования: поиск в научных электронных библиотеках PubMed, Elibrary, Web of Science, Scopus; анализ, обобщение, систематизация.
2	Определение видовой структуры выделенных возбудителей в многопрофильном стационаре г. Москвы за 2017-2022 гг., а также	Проведено эпидемиологическое наблюдательное описательное сплошное ретроспективное исследование на основании данных, полученных из лабораторной информационной системы (ЛИС) «АЛИСА» ГКБ №67 имени

Продолжение Таблицы 2.1

	<p>определение доли стрептококков среди всего спектра выделенных микроорганизмов в многопрофильном стационаре и в различных отделениях (гнойная хирургия, колопроктология, хирургия, гинекология и реанимация)</p>	<p>Л.А. Ворохобова ДЗМ за 2017-2022 гг. Полученные данные включали: - абсолютное число выделенных различных видов микроорганизмов в многопрофильном стационаре и отдельно взятых отделениях; - абсолютное число различных видов стрептококков, выделенных в монокультуре и в ассоциациях в многопрофильном стационаре и отдельно взятых отделениях; - абсолютное число различных видов стрептококков, выделенных из различного биологического материала в многопрофильном стационаре и отдельно взятых отделениях.</p> <p>Методы исследования: ретроспективный эпидемиологический анализ, расчет интенсивных и экстенсивных показателей различных видов микроорганизмов. Расчеты производились в программе Microsoft Office Excel 2010.</p>
3	<p>Определение чувствительности к антимикробным препаратам стрептококков различных видов в многопрофильном стационаре и в различных отделениях (гнойная хирургия, колопроктология, хирургия, гинекология и реанимация) за период с 2017 по 2022 гг.</p>	<p>Проведено эпидемиологическое наблюдательное описательное сплошное ретроспективное исследование. В рамках исследования были изучены данные о чувствительности к антибиотикам стрептококков различных видов, вне зависимости от клинической значимости выделенных изолятов, полученных из лабораторной информационной системы (ЛИС) «АЛИСА» ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы за период с 01.01.2017 по 31.12.2022.</p> <p>Полученные данные включали в себя: вид стрептококка; название антимикробного препарата; собственно результат антибиотикограммы; минимальную подавляющую концентрацию.</p> <p>Методы исследования: для каждого антибиотика определяли общее</p>

Продолжение Таблицы 2.1

		<p>количество тестированных изолятов; Долю резистентных штаммов рассчитывали по формуле:</p> $\text{Доля резистентных (\%)} = \frac{R}{(S+I+R)} * 100\%,$ <p>где R – число резистентных; S – число устойчивых; I – число промежуточно устойчивых.</p> <p>Аналогично вычисляли доли чувствительных и промежуточно устойчивых штаммов.</p> <p>Оценивали чувствительность к антибиотикам методом микроразведений с помощью автоматического микробиологического анализатора BD Phoenix M50, применяли МИК-панели для определения чувствительности стрептококков к антибиотикам согласно инструкции производителя. Критерии чувствительности и резистентности к антимикробным препаратам определяли по рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) соответствующего года (<a href="http://www.eucast.org">www.eucast.org</a>).</p>
4	<p>Определение распространенности и характеристики стрептококковой инфекции в отделениях гнойной хирургии, колопроктологии и реанимации многопрофильного стационара г. Москвы за период с 2020 по 2022 гг.</p>	<p>Проведено эпидемиологическое наблюдательное описательное сплошное ретроспективное исследование на основании анализа данных историй болезни пациентов гнойной хирургии (n=235), колопроктологии (n=226) и реанимации (n=91) с выделением монокультур стрептококков, полученных из единой медицинской карты (ЕМИАС) ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы за период с 1 января 2020 года по 31 декабря 2022 года. Критериями включения были: возраст старше 18 лет; выделение стрептококков различных видов. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, отсутствие данных лабораторных</p>

Продолжение Таблицы 2.1

		<p>исследований в истории болезни, выделение стрептококков в ассоциации с другими микроорганизмами. Оценивались такие характеристики, как пол, возраст, диагноз, доля тяжелых клинических форм инфекции, сопутствующие заболевания, осложнения, биоматериал, вид стрептококка, длительность лечения и исход.</p> <p>Методы исследования: анализ, систематизация, обобщение полученной информации. Статистическую обработку, составление графиков, таблиц, диаграмм и анализ результатов исследования проводили с использованием программ «Microsoft Excel 2010» и «IBM SPSS Statistics 22».</p>
5	<p>Определение роли стрептококков различных видов в развитии и течении болезней в отделениях гнойной хирургии, колопроктологии и реанимации многопрофильной больницы (результаты выборочного исследования)</p>	<p>Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование, основанное на анализе данных историй болезни пациентов отделений гнойной хирургии (n=725), колопроктологии (n=506) и реанимации (n=610) полученных из единой медицинской карты (ЕМИАС) ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ.</p> <p>В каждом отделении все данные были разделены на 3 группы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- основная группа (выделение монокультур стрептококков);</li> <li>- промежуточная группа (выделение стрептококков в ассоциации с другими видами микроорганизмов);</li> <li>- контрольная группа (выделение микроорганизмов без стрептококков).</li> </ul> <p>Методы исследования: На данном этапе было проведено ретроспективное наблюдательное аналитическое когортное исследование, для оценки рисков развития различных клинических форм заболевания, осложнений и иных исходов с расчетом показателя относительного риска (RR). Статистическую обработку,</p>

Продолжение Таблицы 2.1

		составление графиков, таблиц, диаграмм и анализ результатов исследования проводили с использованием программ «Microsoft Excel 2010» и «IBM SPSS Statistics 22».
6	<p>Научное обоснование направлений совершенствования эпидемиологического мониторинга за стрептококковыми инфекциями в условиях многопрофильного стационара</p>	<p>В рамках исследования были проанализированы структурные элементы эпидемиологического надзора (информационно-аналитическая подсистема, диагностическая подсистема и управленческая подсистема), нормативно-методические документы (Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий), данные единой медицинской карты (ЕМИАС) и лабораторной информационной системы «АЛИСА» ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы. На основании предыдущих этапов исследования (анализа литературных данных, ретроспективного эпидемиологического анализа, определения эпидемиологических особенностей стрептококковой инфекции), разработаны направления совершенствования эпидемиологического мониторинга (надзора) за стрептококковой инфекцией, сделаны выводы в соответствии с решаемыми в данном исследовании задачами и предложены практические рекомендации профилактики стрептококковой инфекции.</p>

## **Анализ литературы**

### Содержание этапа и методы исследования

Первый этап исследования включал в себя проведение поиска, сбора, обобщения и систематизации литературы по проблеме стрептококковой инфекции, её особенностям и характеристике в зависимости от различных видов стрептококков. Были использованы научные электронные библиотеки E-library, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, PubMed.

В ходе этапа было проанализировано 311 источников литературы (223 – зарубежных и 88 – отечественных). Среди них научные публикации в периодических изданиях, официальные отчеты, материалы научных конференций и др. Основными направлениями научного поиска были вопросы, связанные с современной классификацией, распространением и значимостью различных видов стрептококков, изучением факторов риска развития различных форм инфекции, чувствительностью различных видов стрептококков к антимикробным препаратам, современных методах ранней диагностики стрептококковой инфекции, вопросы, связанные с эпидемиологическим мониторингом и надзором за стрептококковой инфекцией.

**Определение видовой структуры выделенных возбудителей в многопрофильном стационаре г. Москвы за 2017-2022 гг., а также определение доли стрептококков среди всего спектра выделенных микроорганизмов в многопрофильном стационаре и в различных отделениях (гнойная хирургия, колопроктология, хирургия, гинекология и реанимация)**

### Содержание этапа и методы исследования

Проведено эпидемиологическое наблюдательное описательное сплошное ретроспективное исследование на основании данных, полученных из лабораторной информационной системы (ЛИС) «АЛИСА» ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова за период с 2017 по 2022 гг.

Полученные данные включали:

– абсолютное число выделенных различных видов микроорганизмов в многопрофильном стационаре и отделениях гнойной хирургии,

колопроктологии, хирургии, гинекологии и реанимации за 6-летний период с 2017 по 2022 гг.;

– абсолютное число различных видов стрептококков, выделенных в монокультуре и в ассоциациях в многопрофильном стационаре и отделениях гнойной хирургии, колопроктологии, хирургии, гинекологии и реанимации за 6-летний период с 2017 по 2022 гг.;

– абсолютное число различных видов стрептококков, выделенных из различного биологического материала в многопрофильном стационаре и отделениях гнойной хирургии, колопроктологии, хирургии, гинекологии и реанимации за 6-летний период с 2017 по 2022 гг.

Был рассчитан удельный вес различных возбудителей бактериальной природы и определен микробиологический пейзаж в многопрофильном стационаре и отделениях гнойной хирургии, колопроктологии, хирургии, гинекологии и реанимации за 6-летний период с 2017 по 2022 гг. Была определена структура грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов с расчетом удельного веса микроорганизмов.

Была рассчитана частота выделения преобладающих возбудителей бактериальной природы, а также стрептококков различных видов в многопрофильном стационаре за 6-летний период с 2017 по 2022 гг.

Расчеты частоты выделения проводились по формуле:

$$I = \frac{A}{N} * R (1000), \quad (2.1)$$

где I – частота выделения преобладающих возбудителей бактериальной природы/стрептококков различных видов; A – абсолютное число преобладающих возбудителей бактериальной природы/стрептококков различных видов; N – количество пациентов, поступивших в многопрофильный стационар за период с 2017 по 2022 гг.; R – размерность показателя (на 1000 человек).

Был рассчитан удельный вес стрептококков, выделенных из различного биологического материала от пациентов отделений гнойной хирургии, колопроктологии, хирургии, гинекологии и реанимации за 6-летний период с 2017 по 2022 гг.

Методы исследования: ретроспективный эпидемиологический анализ, расчет интенсивных и экстенсивных показателей различных видов микроорганизмов. Расчеты производились в программе Microsoft Office Excel 2010.

**Определение чувствительности к антимикробным препаратам стрептококков различных видов в многопрофильном стационаре и в различных отделениях (гнойная хирургия, колопроктология, хирургия, гинекология и реанимация) за период с 2017 по 2022 гг.**

Содержание этапа и методы исследования

Проведено эпидемиологическое наблюдательное описательное сплошное ретроспективное исследование. В рамках исследования были изучены данные о чувствительности к антибиотикам стрептококков различных видов, вне зависимости от клинической значимости выделенных изолятов, полученных из лабораторной информационной системы (ЛИС) «АЛИСА» ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы за период с 01.01.2017 по 31.12.2022.

Полученные данные включали в себя:

- вид стрептококка;
- название антимикробного препарата;
- собственно результат антибиотикограммы;
- минимальную подавляющую концентрацию.

Методы исследования: для каждого антибиотика было определено общее количество полученных результатов протестированных изолятов стрептококков; Долю резистентных штаммов рассчитывали по формуле:

$$\text{Доля резистентных (\%)} = \frac{R}{(S+I+R)} * 100\%, \quad (2.2)$$

где R – число резистентных; S – число устойчивых; I – число промежуточно устойчивых.

Аналогично вычисляли доли чувствительных и промежуточно устойчивых штаммов.

Для наиболее часто встречающихся видов стрептококков в отделении гнойной хирургии, колопроктологии, хирургии, гинекологии и реанимации за 6-летний период с 2017-2022 гг. было проанализировано, к скольким антимикробным препаратам проявлялась устойчивость. Изоляты классифицировались по следующим категориям:

- чувствительные ко всем протестированным антимикробным препаратам;
- резистентные к 1–2 антимикробным препаратам;
- полирезистентные (устойчивые к 3 и более антимикробным препаратам).

Рассчитывалась доля (%) изолятов в каждой категории резистентности.

Оценивали чувствительность к антибиотикам методом микроразведений с помощью автоматического микробиологического анализатора BD Phoenix M50, применяли МИК-панели для определения чувствительности стрептококков к антибиотикам согласно инструкции производителя. Критерии чувствительности и резистентности к антимикробным препаратам определяли по рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) соответствующего года ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)).

Расчеты производились в программе Microsoft Office Excel 2010.

**Определение распространенности и характеристики стрептококковой инфекции в отделениях гнойной хирургии, колопроктологии и реанимации многопрофильного стационара г. Москвы за период с 2020 по 2022 гг.**

Содержание этапа и методы исследования

Проведено эпидемиологическое наблюдательное описательное сплошное ретроспективное исследование на основании анализа данных историй болезни

пациентов гнойной хирургии (n=235), колопроктологии (n=226) и реанимации (n=91) с выделением монокультур стрептококков, полученных из единой медицинской карты (ЕМИАС) ГKB №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы за период с 1 января 2020 года по 31 декабря 2022 года.

Критериями включения были: возраст старше 18 лет; выделение стрептококков различных видов. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, отсутствие данных лабораторных исследований в истории болезни, выделение стрептококков в ассоциации с другими микроорганизмами.

Для выборки анамнестических данных из историй болезни пациентов были разработаны специальные анкеты. Анкета включала следующие разделы: пол, возраст, дата поступления, диагноз при поступлении, диагноз при выписке, наличие осложнений, наличие сопутствующей патологии в анамнезе, биоматериал, дата взятия материала, дата получения результата микробиологического исследования, результат микробиологического исследования, длительность лечения и исход.

Установление случая инвазивной инфекции основывалось на критериях, предложенных Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), согласно которым, случай инвазивной инфекции определяется выделением возбудителя из стерильной в нормальных условиях среды организма и лабораторное подтверждение инфекции с клиническими признаками инвазивного заболевания.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным

интервалом (OR; 95% ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для изучения независимого влияния различных факторов на развитие различных форм стрептококковой инфекции была использована логистическая регрессия. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование мгновенного риска наступления события для рассматриваемого объекта в определенный момент времени и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Рассчитывались отношения рисков с 95% доверительными интервалами (HR; 95% ДИ), оценивалась статистическая значимость влияния каждого предиктора. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Статистическую обработку, составление графиков, таблиц, диаграмм и анализ результатов исследования проводили с использованием программ «Microsoft Excel 2010» и «IBM SPSS Statistics 22».

**Определение роли стрептококков различных видов в развитии и течении болезней в отделениях гнойной хирургии, колопроктологии**

## **и реанимации многопрофильной больницы (результаты выборочного исследования)**

Содержание этапа и методы исследования

Проведено ретроспективное наблюдательное аналитическое когортное исследование, основанное на анализе данных историй болезни пациентов отделений гнойной хирургии (n=725), колопроктологии (n=506) и реанимации (n=610), полученных из единой медицинской карты (ЕМИАС) ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы.

В каждом отделении все данные были разделены на 3 группы:

- основная группа (выделение монокультур стрептококков);
- промежуточная группа (выделение стрептококков в ассоциации с другими видами микроорганизмов);
- контрольная группа (выделение микроорганизмов без стрептококков).

Для оценки рисков развития различных клинических форм заболевания, осложнений и иных исходов рассчитывался показатель относительного риска (RR). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Показатели, распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ )

Пирсона с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

Статистическую обработку, составление графиков, таблиц, диаграмм и анализ результатов исследования проводили с использованием программ «Microsoft Excel 2010» и «IBM SPSS Statistics 22».

### **Научное обоснование направлений совершенствования эпидемиологического мониторинга за стрептококковыми инфекциями в условиях многопрофильного стационара**

Содержание этапа и методы исследования

В рамках исследования были проанализированы структурные элементы эпидемиологического надзора (информационно-аналитическая подсистема, диагностическая подсистема и управленческая подсистема), нормативно-методические документы (Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий), данные единой медицинской карты (ЕМИАС) и лабораторной информационной системы «АЛИСА» ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы.

На основании предыдущих этапов исследования (анализа литературных данных, ретроспективного эпидемиологического анализа, определения эпидемиологических особенностей стрептококковой инфекции), разработаны направления совершенствования эпидемиологического мониторинга (надзора) за стрептококковой инфекцией, сделаны выводы в соответствии с решаемыми в данном исследовании задачами и предложены практические рекомендации профилактики стрептококковой инфекции.

### ГЛАВА 3. ВИДОВАЯ СТРУКТУРА ВЫДЕЛЕННЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ г. МОСКВЫ В 2017-2022 гг.

#### 3.1. Структура циркулирующих микроорганизмов бактериальной природы в многопрофильном медицинском стационаре

За период с 2017 по 2022 гг. в многопрофильном стационаре г. Москвы был выделен широкий спектр микроорганизмов. В структуре возбудителей бактериальной природы преобладали грамположительные микроорганизмы, составив 53,34% [95% ДИ 52,96-53,73]. Доля грамотрицательных микроорганизмов равна 46,66% [95% ДИ 46,27-47,04] (Рисунок 3.1).

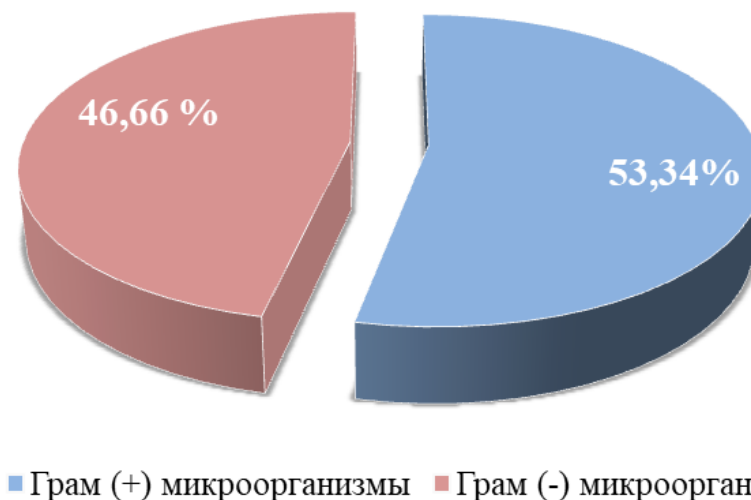


Рисунок 3.1 – Доля грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, выделенных в многопрофильном стационаре за 2017-2022 гг.

На протяжении всего исследуемого периода времени доля грамположительных микроорганизмов оставалась выше, чем доля грамотрицательных, кроме того, наблюдалось статистически достоверное увеличение доли грамположительных микроорганизмов с 52,62% [95% ДИ 52,62-53,58] до 55,15% [95% ДИ 54,79-56,58] с 2017 по 2022 гг. (Рисунок 3.2).

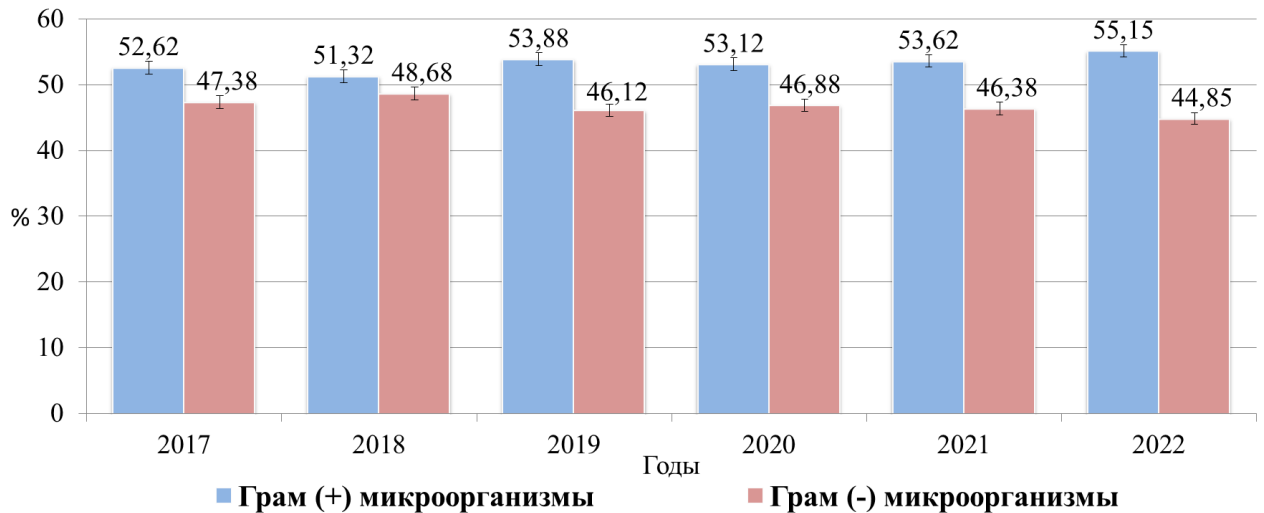


Рисунок 3.2 – Удельный вес грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, выделенных в многопрофильном стационаре за 2017-2022 гг.

Наибольший удельный вес среди всего спектра выделенных микроорганизмов в многопрофильном стационаре принадлежал роду *Escherichia* spp. – 16577 (17,67%) изолятов, *Enterococcus* spp. – 14368 (15,31%) изолятов, *Staphylococcus* spp. – 12516 (13,34%) изолятов, *Streptococcus* spp. – 10493 (11,18%) изолята, *Klebsiella* spp. – 10130 (10,80%) изолятов и *Acinetobacter* spp. – 4065 (4,33%) изолятов. На долю иных видов микроорганизмов приходится 25674 (27,36%) изолята (Рисунок 3.3).

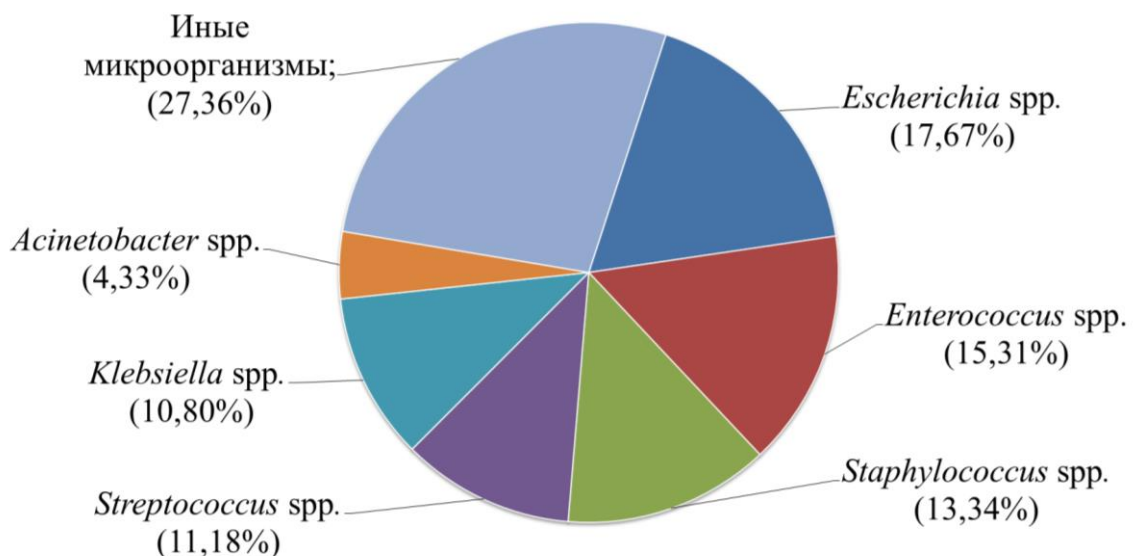


Рисунок 3.3 – Доля различных микроорганизмов в структуре всего микробиологического пейзажа многопрофильного стационара за 2017-2022 гг.

При более детальном анализе отмечаются некоторые изменения в структуре выделенных микроорганизмов. Так, доля микроорганизмов рода *Enterococcus* spp. увеличилась с 14,41% [95% ДИ 13,86-14,99] в 2017 году до 17,26% [95% ДИ 16,69-17,84] ( $\chi^2=12,91$ ,  $p=0,00016$ ) в 2021 году. Удельный вес стрептококков в общей структуре микроорганизмов варьировал от 9,99% [95% ДИ 9,52-10,49] в 2018 году до 13,14% [95% ДИ 12,64-13,65] ( $\chi^2=76,7$ ,  $p<0,0001$ ) в 2022 году. Для оставшихся микроорганизмов существенных изменений не наблюдалось (Рисунок 3.4).

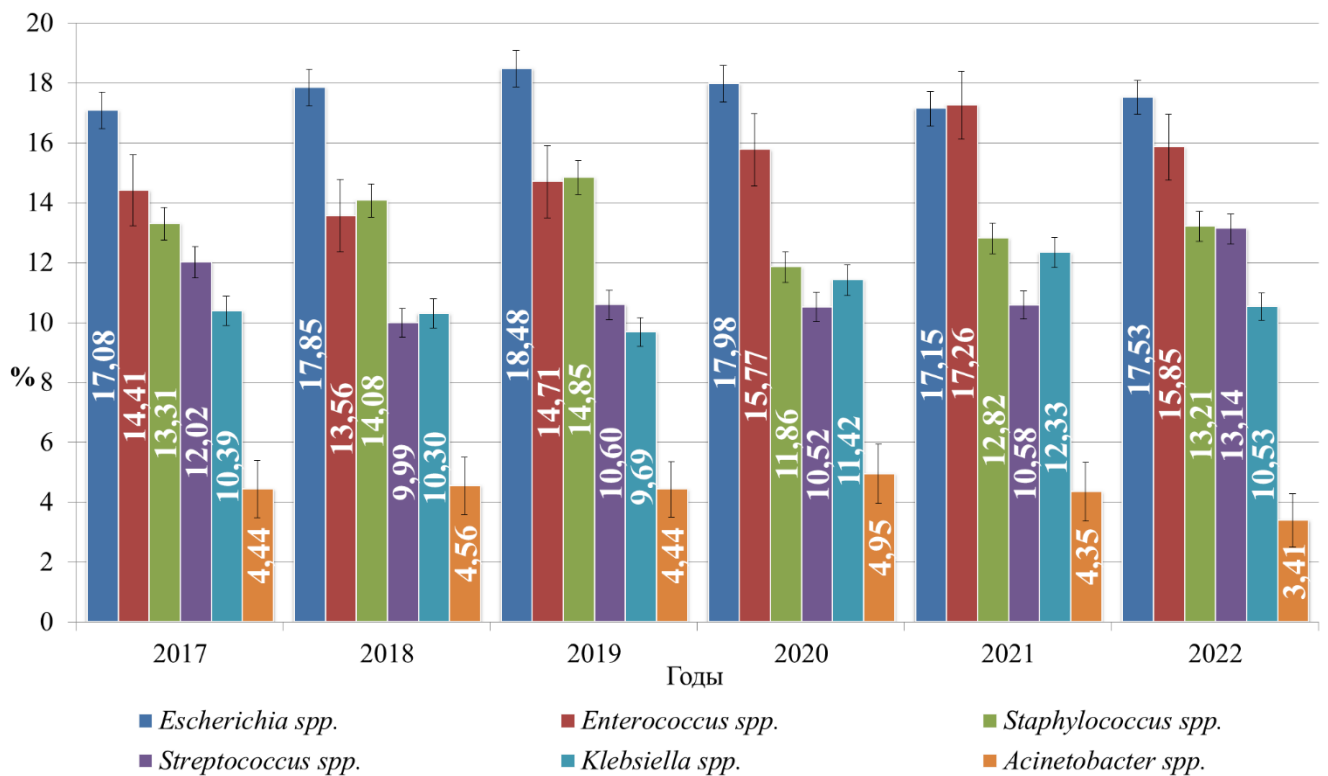


Рисунок 3.4 – Удельный вес различных микроорганизмов в структуре всего микробиологического пейзажа в многопрофильном стационаре за 2017-2022 гг.

Частота встречаемости различных видов микроорганизмов на 1000 госпитализированных, выделенных за 2017-2022 гг., неодинаковая (Рисунок 3.5). Так, обращает на себя внимание резкое снижение частоты выделения всех основных видов микроорганизмов бактериальной природы в 2020 году, что, скорее всего, связано с вынужденными структурно-функциональными перестройками и перераспределением медицинских ресурсов в условиях

пандемии COVID-19, в частности перепрофилированием ГКБ №67 в госпиталь для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией. Однако уже в 2021 и в последующем 2022 году отмечается достоверное увеличение частоты встречаемости всех микроорганизмов.

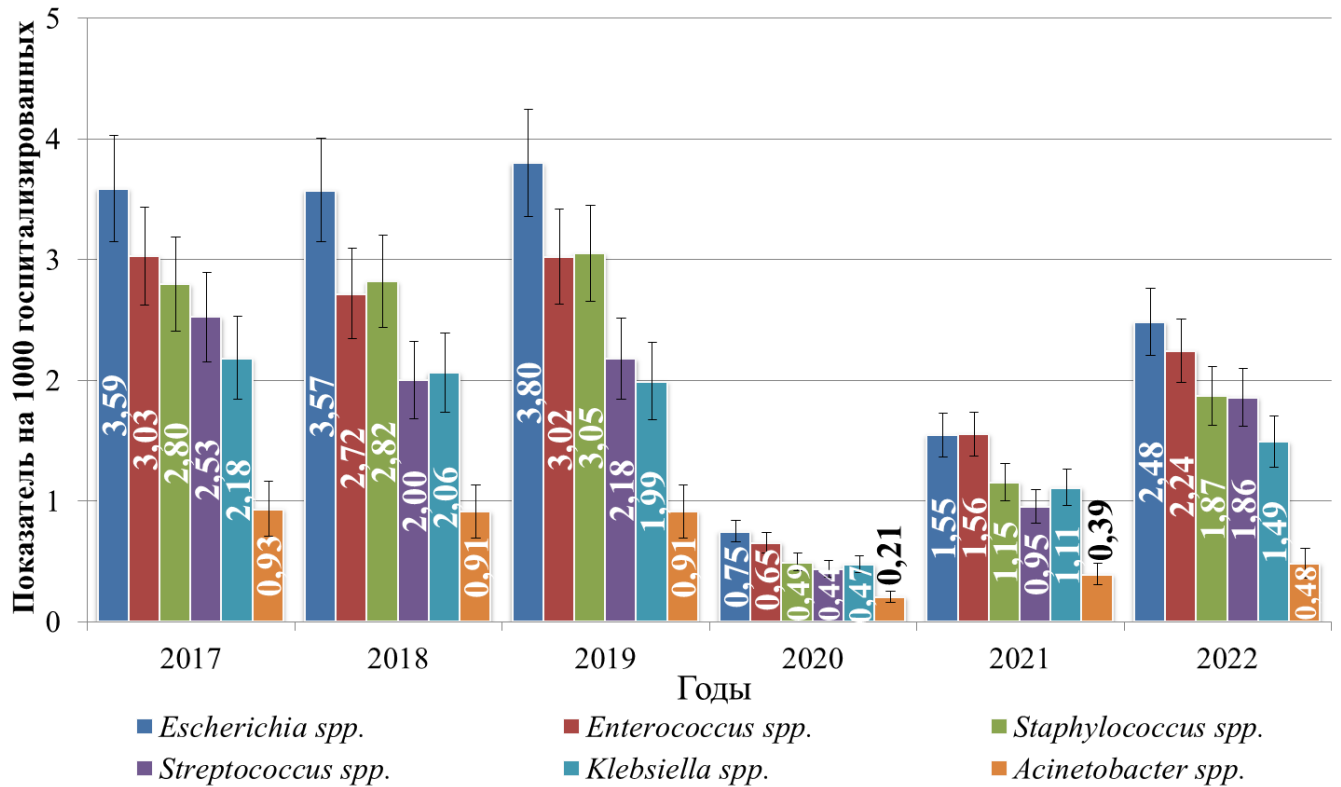


Рисунок 3.5 – Частота выделения преобладающих микроорганизмов в многопрофильном стационаре за 2017-2022 гг. (%)

В структуре грамположительных микроорганизмов за анализируемый период наибольшую долю занимают микроорганизмы рода *Enterococcus spp.* – 14368 (31,48%), *Staphylococcus spp.* – 12516 (27,43%), *Streptococcus spp.* – 10493 (22,99%), *Lactobacillus spp.* – 2317 (5,08%) и *Corynebacterium spp.* – 2311 (5,06%) изолятов (Рисунок 3.6).

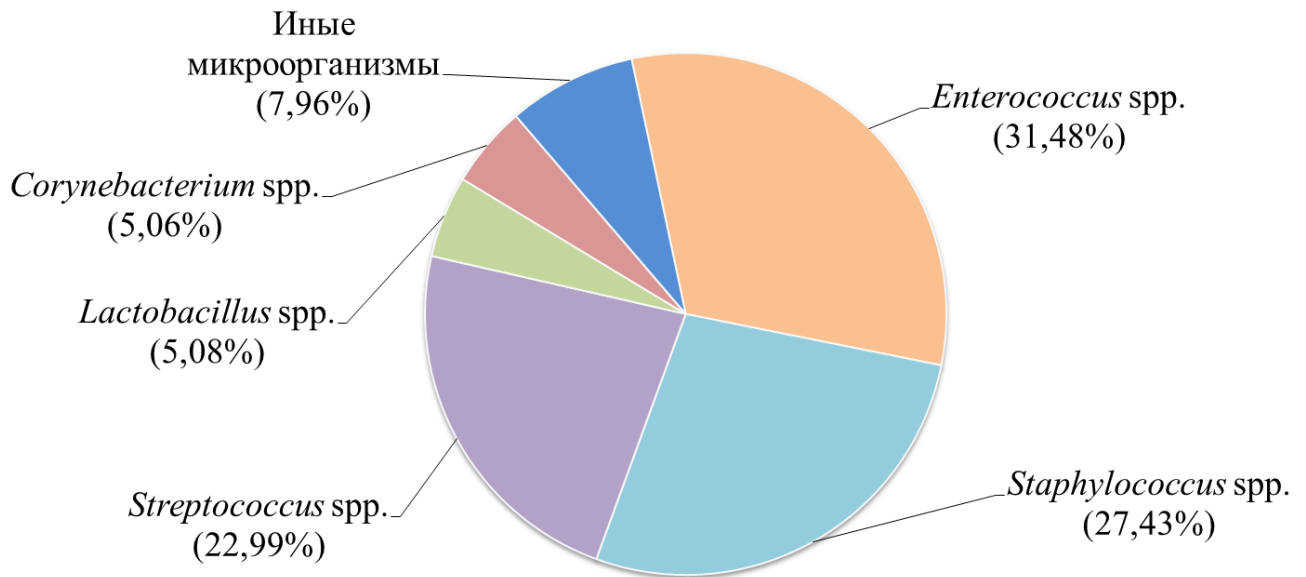


Рисунок 3.6 – Структура грамположительных микроорганизмов в многопрофильном стационаре за 2017-2022 гг.

За анализируемый период отмечаются некоторые изменения в структуре выделенных грамположительных микроорганизмов. Так, удельный вес энтерококков увеличился с 31,05% [95% ДИ 29,97-32,16] в 2017 году до 34,45% [95% ДИ 33,44-35,48] в 2021 году ( $\chi^2=19,65$ ,  $p<0,0001$ ). Так же отмечается увеличение доли коринебактерий с 3,58% [95% ДИ 3,17-4,05] до 6,73% [95% ДИ 6,21-7,29] ( $\chi^2=74,18$ ,  $p<0,0001$ ). Удельный вес стрептококков за период с 2018 по 2022 гг. увеличился с 22,02% [95% ДИ 21,05-23,03] до 24,83% [95% ДИ 23,96-25,72] ( $\chi^2=17$ ,  $p<0,0001$ ). Доля стафилококков за период с 2017 по 2022 гг. снизилась с 28,67% [95% ДИ 27,61-29,75] до 24,97% [95% ДИ 24,1-25,81] ( $\chi^2=27,58$ ,  $p<0,0001$ ). Для оставшихся микроорганизмов достоверных изменений за анализируемый период не наблюдалось (Рисунок 3.7).

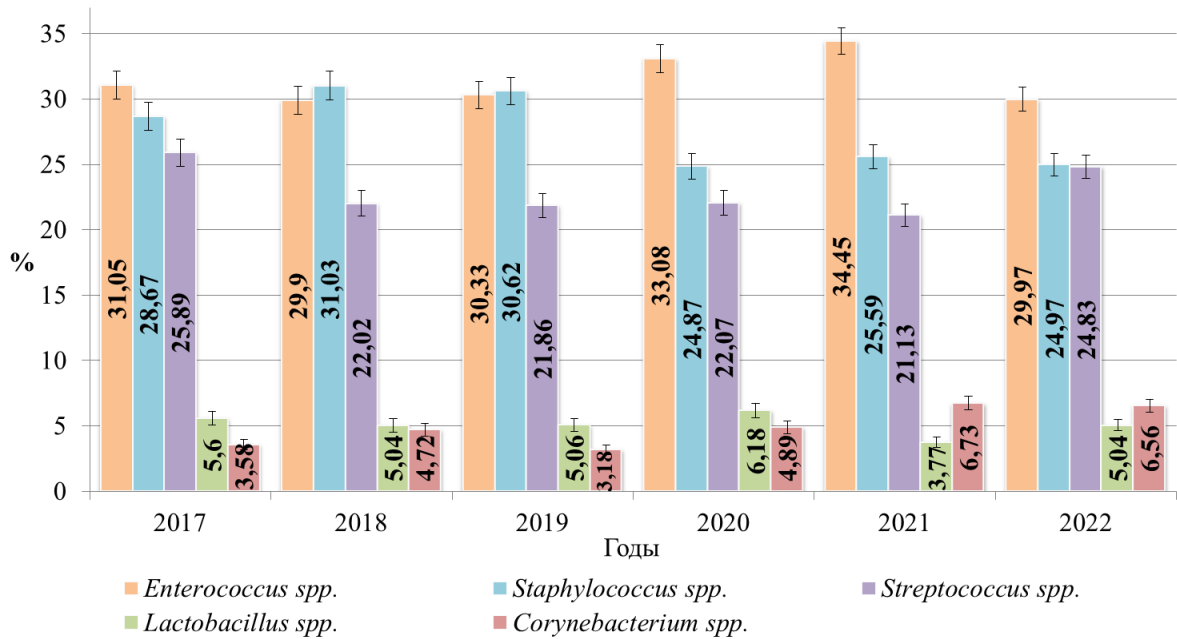


Рисунок 3.7 – Удельный вес грамположительных микроорганизмов в многопрофильном стационаре с 2017-2022 гг. (%)

Среди грамотрицательных бактерий наибольший удельный вес принадлежит роду *Escherichia spp.* – 16577 (34,33%) изолятов, роду *Klebsiella spp.* – 10130 (20,98%), *Acinetobacter spp.* – 4065 (8,42%), *Proteus spp.* – 3756 (7,78%), *Pseudomonas spp.* – 3557 (7,37%). Доля иных грамотрицательных микроорганизмов составила 21,14% (Рисунок 3.8).

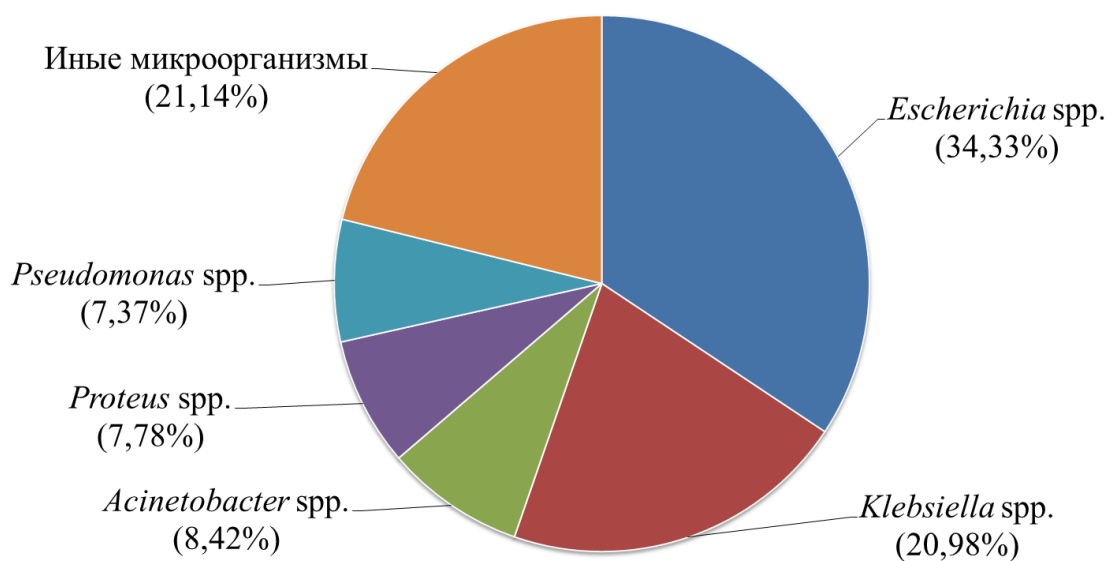


Рисунок 3.8 – Структура грамотрицательных микроорганизмов в многопрофильном стационаре за 2017-2022 гг.

За анализируемый период отмечаются некоторые изменения в структуре грамотрицательных микроорганизмов. Так, отмечается достоверное увеличение доли микроорганизмов рода *Escherichia* spp. с 31,88% [95% ДИ 30,86-32,91] в 2017 году до 37,21% [95% ДИ 36,17-38,26] в 2022 году ( $\chi^2=50,72$ ,  $p<0,0001$ ) и рода *Klebsiella* spp. с 19,39% [95% ДИ 18,53-20,27] до 22,36% [95% ДИ 21,47-23,27] ( $\chi^2=21,59$ ,  $p<0,0001$ ). Кроме того, отмечается снижение доли микроорганизмов рода *Pseudomonas* spp. с 10,02% [95% ДИ 9,39-10,7] в 2018 году до 5,09% [95% ДИ 4,64-5,59] в 2022 году ( $\chi^2=142,4$ ,  $p<0,0001$ ). Для оставшихся микроорганизмов существенных изменений не наблюдалось (Рисунок 3.9).

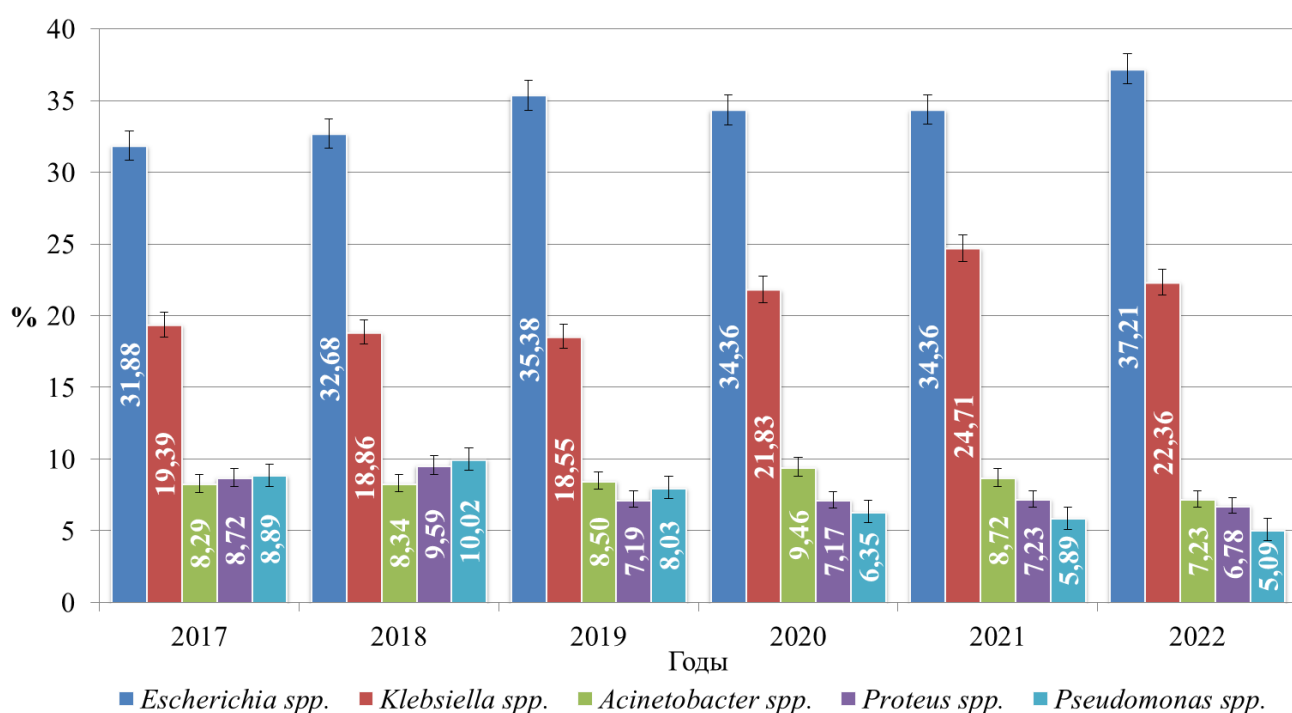


Рисунок 3.9 – Удельный вес грамотрицательных микроорганизмов в многопрофильном стационаре с 2017-2022 гг.

### 3.2. Видовое разнообразие стрептококков, выделенных от пациентов в многопрофильном стационаре

За анализируемый период в многопрофильном стационаре г. Москвы было выделено 39 различных видов стрептококков. В общей структуре наибольший

удельный вес принадлежит стрептококкам *S. agalactiae* – 2812 (23,60%) изолятов, *S. anginosus* – 2530 (21,23%), *S. constellatus* – 1297 (10,88%), *S. pyogenes* – 1021 (8,57%), *S. oralis* – 908 (7,62%), *S. pneumoniae* – 732 (6,14%), *S. mitis* – 563 (4,72%) и *S. dysgalactiae* – 363 (3,05%) изолята (Рисунок 3.10).

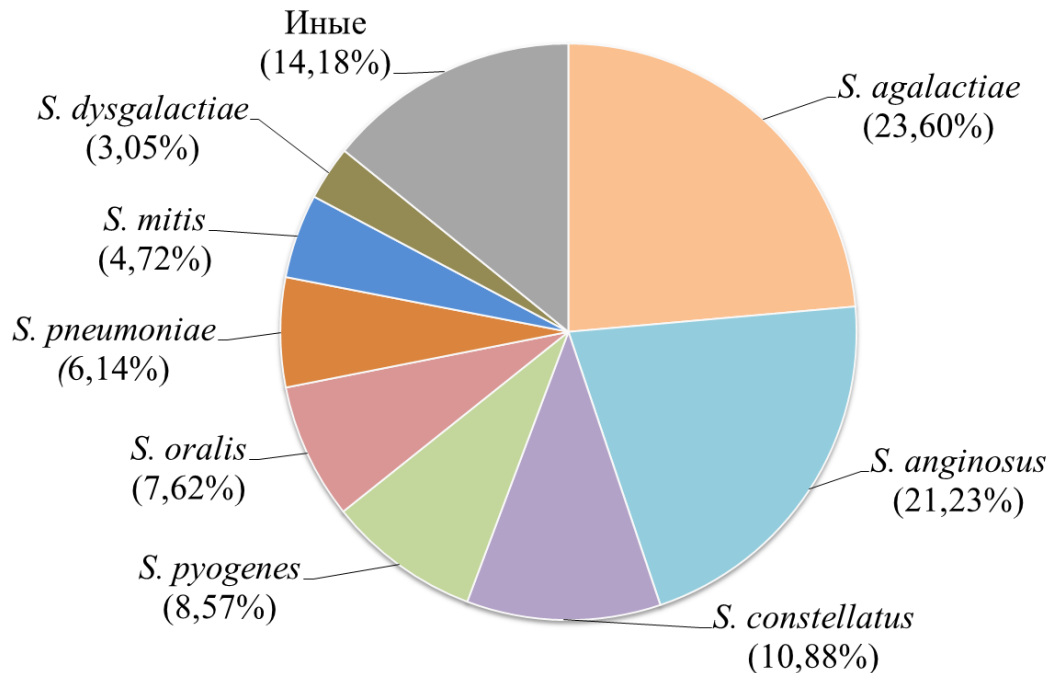


Рисунок 3.10 – Удельный вес различных видов стрептококков, выделенных от пациентов в многопрофильном стационаре за 2017-2022 гг.

За анализируемый период отмечается достоверное снижение удельного веса *Streptococcus agalactiae* в общей структуре выделенных стрептококков с 26,99% [95% ДИ 24,94-29,14] в 2017 году до 20,08% [95% ДИ 18,4-21,87] в 2022 году ( $\chi^2=24,98$ ,  $p<0,0001$ ). Также отмечается увеличение удельного веса *Streptococcus oralis* и *Streptococcus mitis*. Так, доля *S. oralis* за период с 2017-2022 гг. увеличилась с 4,5% [95% ДИ 3,61-5,59] до 9,31% [95% ДИ 8,13-10,64] ( $\chi^2=32,66$ ,  $p<0,0001$ ). Доля *S. mitis* за тот же период увеличилась с 2,45% [95% ДИ 1,82-3,30] до 7,02% [95% ДИ 5,99-8,21] ( $\chi^2=40,39$ ,  $p<0,0001$ ). Кроме того, отмечается существенный рост удельного веса группы иных видов стрептококков за анализируемый период с 9,23% [95% ДИ 7,95-10,69] до 19,79% [95% ДИ 18,12-21,56] ( $\chi^2=81,65$ ,  $p<0,0001$ ) (Рисунок 3.11).

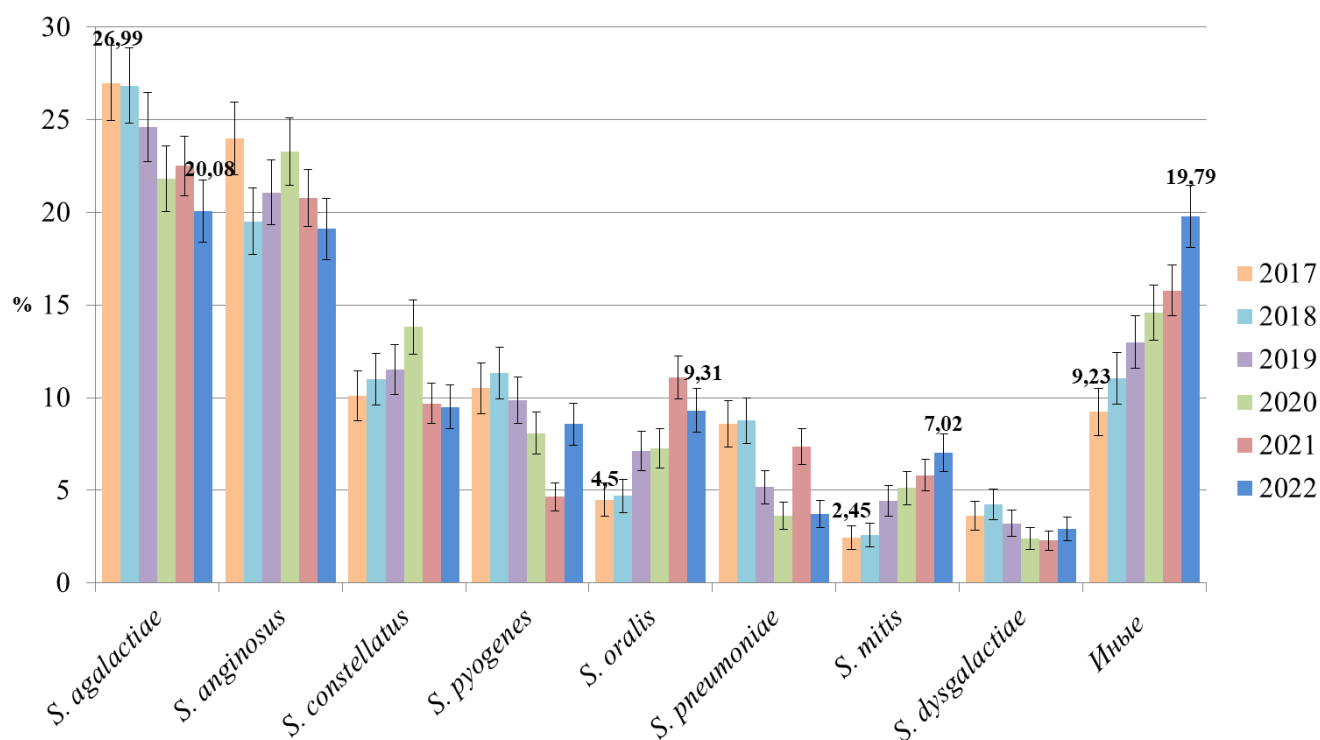


Рисунок 3.11 – Удельный вес стрептококков различных видов, выделенных в многопрофильном стационаре с 2017-2022 гг.

Доля иных видов стрептококков увеличивается, в основном, за счет *S. salivarius*, *S. vestibularis* и *S. parasanguinis*. Так, удельный вес *S. salivarius* увеличился за 2017-2022 гг. с 1,23% [95% ДИ 0,80-1,09] до 3,07% [95% ДИ 2,41-3,91] ( $\chi^2=14,54$ ,  $p=0,0001$ ). Удельный вес *S. vestibularis* увеличился с 0,58% [95% ДИ 0,32-1,07] до 4,43% [95% ДИ 3,63-5,41] ( $\chi^2=52,99$ ,  $p<0,0001$ ) и *S. parasanguinis* – с 0,53% [95% ДИ 0,28-1,00] до 2,58% [95% ДИ 1,98-3,36] ( $\chi^2=24,38$ ,  $p<0,0001$ ) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Доли иных видов стрептококков, выделенных в многопрофильном стационаре в период с 2017-2022 гг.

Вид стрептококка	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
	Абс.число % [95% ДИ]	Абс.число % [95% ДИ]	Абс.число % [95% ДИ]	Абс.число % [95% ДИ]	Абс.число % [95% ДИ]	Абс.число % [95% ДИ]
<i>S. gallolyticus</i>	52 3,04 [2,33-3,96]	31 1,77 [1,25-2,51]	38 1,94 [1,42-2,66]	47 2,41 [1,81-3,18]	103 4,13 [3,41-4,98]	68 3,31 [2,62-4,18]

Продолжение Таблицы 3.1

<i>S. intermedius</i>	39 2,28 [1,67-3,1]	47 2,69 [2,03-3,56]	47 2,4 [1,81-3,18]	61 3,12 [2,44-3,99]	37 1,48 [1,08-2,04]	55 2,68 [2,07-3,47]
<i>S. salivarius</i>	21 1,23 [0,8-1,87]	22 1,26 [0,83-1,9]	37 1,89 [1,38-2,6]	46 2,35 [1,77-3,12]	48 1,92 [1,45-2,54]	63 3,07 [2,41-3,91]
<i>S. vestibularis</i>	10 0,58 [0,32-1,1]	25 1,43 [0,98-2,1]	20 1,02 [0,66-1,58]	32 1,64 [1,16-2,3]	58 2,32 [1,8-2,99]	91 4,43 [3,63-5,41]
<i>S. parasanguinis</i>	9 0,53 [0,28-0,99]	28 1,6 [1,11-2,31]	39 1,99 [1,46-2,72]	42 2,15 [1,59-2,89]	63 2,52 [1,98-3,22]	53 2,58 [1,98-3,36]
<i>S. gordonii</i>	8 0,47 [0,24-0,92]	4 0,23 [0,09-0,59]	10 0,51 [0,28-0,94]	6 0,31 [0,14-0,67]	11 0,44 [0,25-0,79]	15 0,73 [0,44-1,2]
<i>S. sanguinis</i>	3 0,18 [0,06-0,51]	7 0,4 [0,19-0,82]	6 0,31 [0,14-0,67]	7 0,36 [0,17-0,74]	9 0,36 [0,19-0,68]	8 0,39 [0,2-0,77]

При анализе частоты выделения стрептококков различных видов на 1000 госпитализированных, наблюдалось статистически достоверное снижение выделения всех видов стрептококков в период 2020-2022 гг. по сравнению с предыдущим периодом 2017-2019 гг., объясняемое влиянием пандемии COVID-19 на выявляемость. Однако, у *S. oralis*, *S. pneumoniae* и *S. mitis* уже в 2021 году отмечался достоверный рост показателей встречаемости, достигая значений предыдущего периода с 2017-2019 гг. (Рисунок 3.12).

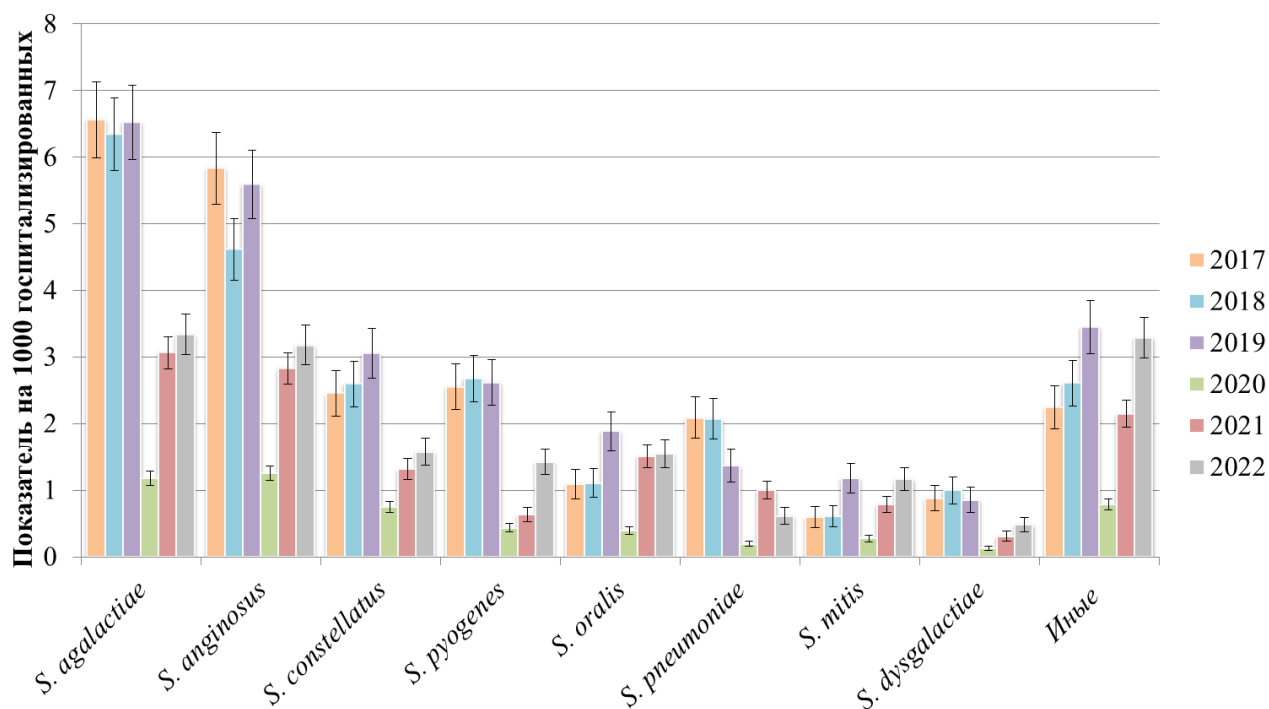


Рисунок 3.12 – Частота выделения преобладающих стрептококков, выделенных в многопрофильном стационаре с 2017-2022 гг. (‰)

### 3.3. Доля стрептококков различных видов в отделениях гнойной хирургии, колопроктологии, хирургии, гинекологии и реанимации

В структуре микробиологического пейзажа в отделениях гнойной хирургии, колопроктологии, хирургии, гинекологии и реанимации стрептококки различных видов занимают одно из ведущих мест (Таблица 3.2 и Рисунок 3.13).

Таблица 3.2 – Удельный вес стрептококков в структуре микробиологического пейзажа в отделениях многопрофильного стационара в 2017-2022 гг.

Отделение	Удельный вес (%)					
	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Гнойная хирургия	13,97	13,87	13,82	14,24	13,46	15,67
Колопроктология	21,54	18,59	21,12	21,75	20,09	21,17
Хирургия	17,23	16,32	16,26	19,55	15,82	19,96
Гинекология	18,07	11,14	10,69	8,26	12,24	11,84
Реанимация	6,75	5,31	5,16	6,31	7,07	8,01

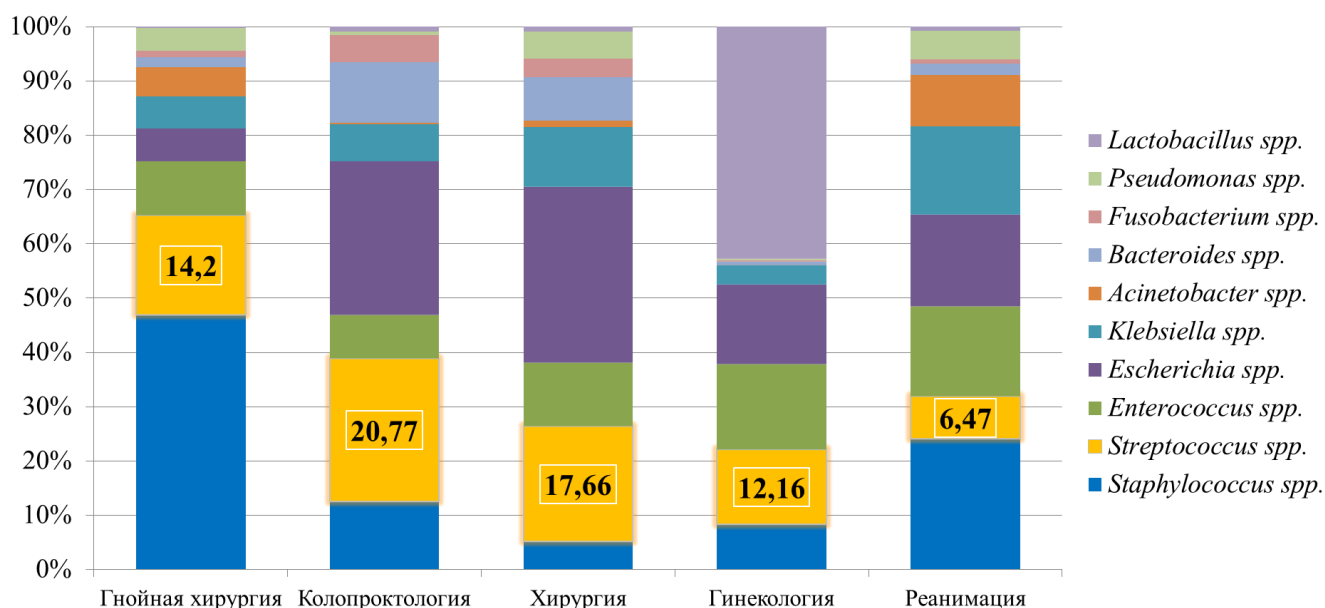


Рисунок 3.13 – Доля стрептококков среди всего спектра выделенных микроорганизмов в различных отделениях многопрофильного стационара 2017-2022 гг. (%)

Из 2133 положительных высевов в гнойно-хирургическом отделении в 613 (28,74%) случаях были выделены монокультуры стрептококков, а в 1520 (71,26%) регистрировали микробные ассоциации. В отделении колопроктологии из 1763 положительных высевов в 198 (11,23%) случаях были выделены монокультуры стрептококков, а в оставшихся 1565 (88,77%) регистрировали микробные ассоциации. В отделении хирургии из 531 положительных высевов в 83 (15,63%) случаях были выделены монокультуры стрептококков, а в оставшихся 448 (84,37%) – в ассоциации с другими микроорганизмами. В гинекологическом отделении из 441 положительных высевов в 162 (36,73%) случаях были выделены монокультуры стрептококков, а в 279 (63,27%) случаях регистрировались микробные ассоциации. В реанимационном отделении из 1136 положительных высевов в 317 (27,90%) случаях были выделены монокультуры стрептококков, а в оставшихся 819 (72,10%) – микробные ассоциации (Рисунок 3.14).

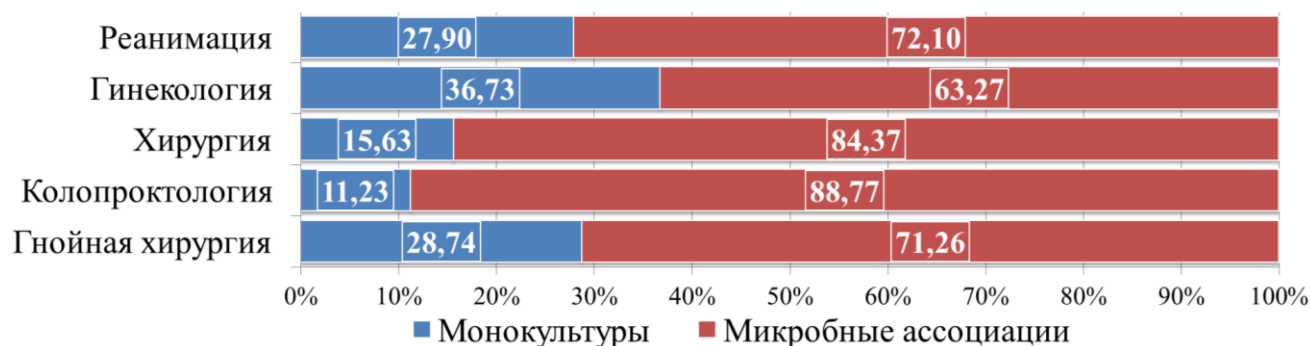


Рисунок 3.14 – Доля стрептококков, выделяемых в монокультуре и микробных ассоциациях в различных отделениях многопрофильного стационара 2017-2022 гг. (%)

За анализируемый период стрептококки высевались из различного биологического материала: в отделении гнойной хирургии и колопроктологии культуры были выделены преимущественно из раневого отделяемого (95,78% и 73,21% соответственно), в хирургическом отделении – из раневого отделяемого брюшной полости (50,3%), в гинекологии – из цервикального канала (80,46%), в реанимационном отделении – из крови и отделяемого дренажей брюшной полости (32,35% и 30,98% соответственно). Стоит отметить выделение стрептококков из крови в отделении гнойной хирургии (11 изолятов, 0,57%), где наибольший удельный вес принадлежит *S. agalactiae* (5 изолятов, 45,45%) и *S. constellatus* (2 изолята, 18,18%). По одному изоляту выделялись *S. anginosus* (9,09%), *S. oralis* (9,09%), *S. pyogenes* (9,09%) и *S. mitis* (9,09%) (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Частота высеваемости стрептококков из различного биологического материала от пациентов ГКБ № 67

Биоматериал	Отделения многопрофильного стационара				
	Гнойная хирургия	Колопроктология	Хирургия	Гинекология	Реанимация
	Абс. число % [95% ДИ]	Абс. число % [95% ДИ]	Абс. число % [95% ДИ]	Абс. число % [95% ДИ]	Абс. число % [95% ДИ]
Раневое отделяемое мягких тканей	1862 95,78 [94,79-96,59]	1339 73,21 [71,13-75,19]	51 10,06 [7,69-12,91]	21 5,3 [3,49-7,97]	82 8,64 [7,02-10,6]
Отделяемое дренажа мягких тканей	32 1,65 [1,16-2,29]	429 23,46 [21,57-25,45]	5 0,99 [0,42-2,27]	0,00	7 0,74 [0,36-1,52]

Продолжение Таблицы 3.3

Цервикальный канал	0,0	0,0	0,0	317 80,46 [75,83-83,69]	0,0
Влагалище	0,0	0,0	4 0,79 [0,31-2,0]	41 10,41 [7,72-13,74]	0,0
Пунктат мягких тканей	36 1,85 [1,33-2,53]	58 3,17 [2,46-4,08]	3 0,59 [0,2-1,72]	0,0	0,0
Пунктат брюшной полости	0,0	0,0	99 19,53 [16,21-23,07]	0,0	11 1,16 [0,65-2,06]
Отделяемое дренажа брюшной полости	0,0	0,0	85 16,77 [13,68-20,15]	3 0,76 [0,26-2,2]	294 30,98 [28,12-33,99]
Моча	0,0	0,0	2 0,39 [0,11-1,42]	4 1,02 [0,39-2,57]	97 10,22 [8,45-12,31]
Раневое отделяемое брюшной полости	2 0,1 [0,03-0,37]	3 0,16 [0,06-0,48]	255 50,3 [45,68-54,32]	8 2,03 [1,03-3,94]	72 7,59 [6,07-9,45]
Кровь	11 0,57 [0,12-2,23]	0,0	0,0	0,0	307 32,35 [29,45-35,39]
Аспират трахеи	1 0,05 [0,01-0,29]	0,0	0,0	0,0	66 6,95 [5,5-8,75]
Иной биоматериал	0,0	0,0	3 0,59 [0,2-1,72]	0,0	13 1,37 [0,8-2,33]

Наиболее часто, среди всего выделенного спектра стрептококков, из раневого отделяемого мягких тканей выделялись *S. anginosus* (28,18%), *S. agalactiae* (18,98%), *S. pyogenes* (17,89%) и *S. constellatus* (13,73%). Из отделяемого дренажа мягких тканей – *S. anginosus* (42,86%), *S. constellatus* (16,88%), *S. agalactiae* (15,77%) и *S. oralis* (7,61%). Из раневого отделяемого брюшной полости и отделяемого дренажа брюшной полости – *S. anginosus* и *S. constellatus* (41,19%, 40,41% и 43,53%, 23,06% соответственно). Из цервикального канала – *S. agalactiae* (55,16%) и *S. anginosus* (33,7%). Из крови – *S. oralis* (23,2%), *S. mitis* (16,61%) и *S. pyogenes* (14,11%) (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Удельный вес стрептококков выделенных из различного биологического материала от пациентов отделений гнойной хирургии, колопроктологии, хирургии, гинекологии и реанимации ГКБ № 67 (в %)

Отделение	Возбудитель	Биоматериал, %												
		Раневое отд. мягких тканей	Кровь	Пунктат мягких тканей	Раневое отд. брюшной полости	Отд. дренажа мягких тканей	Отд. дренажа брюшной полости	Пунктат брюшной полости	Цервикальный канал	Влагалище	Моча	Аспират трахеи	Мокрота	Иной материал
Гнойная хирургия	<i>S.pyogenes</i>	96,74	0,74	1,34	0,0	1,19								
	<i>S.agalactiae</i>	93,68	2,87	2,11	0,0	1,34								
	<i>S.anginosus</i>	94,06	0,26	2,33	0,26	3,1	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>S.constellatus</i>	94,62	1,79	1,79	0,45	1,35								
	<i>S.dysgalactiae</i>	99,52	0,0	0,48	0,0	0,0								
Колопроктология	<i>S.anginosus</i>	74,49		22,02	3,4	0,1								0,0
	<i>S.constellatus</i>	75,5		21,5	1,75	1,0								0,25
	<i>S.agalactiae</i>	72,84	-	23,28	3,58	0,0	-	-	-	-	-	-	-	0,3
	<i>S.oralis</i>	73,78		25,0	1,22	0,0								0,0
	<i>S.gallolyticus</i>	76,67		19,17	4,17	0,0								0,0
	<i>S.intermedius</i>	75,29		22,35	2,35	0,0								0,0
Хирургия	<i>S.anginosus</i>	9,2		0,8	48,0	1,2	18,4	21,6						0,08
	<i>S.constellatus</i>	10,31	-	0,0	56,95	0,45	14,8	17,49	-	-	-	-	-	0,0
	<i>S.intermedius</i>	5,71		2,86	45,71	0,0	31,43	14,29						0,0
Гинекология	<i>S.agalactiae</i>	4,82			0,4		0,0		81,53	10,4	1,61			1,61
	<i>S.anginosus</i>	6,02	-		1,2	-	1,2	-	74,7	12,5	0,0	-	-	4,82
	<i>S.gallolyticus</i>	11,54			0,0		0,0		65,38	15,38	3,85			3,85
Реанимация	<i>S.anginosus</i>	8,36	12,89		12,2	0,7	47,74	2,09		0,35	9,41	3,83	0,35	2,09
	<i>S.constellatus</i>	12,9	18,06		13,55	0,65	41,94	1,94		0,0	1,29	6,45	1,29	1,94
	<i>S.oralis</i>	5,76	49,64		6,47	0,0	25,18	1,44		0,0	0,0	4,32	5,04	2,16
	<i>S.agalactiae</i>	15,38	16,15	-	0,0	0,0	6,92	0,77	-	0,77	45,38	11,54	0,77	2,31
	<i>S.mitis</i>	6,25	53,13		3,13	0,0	21,88	1,04		0,0	4,17	2,08	5,21	3,13
	<i>S.pneumoniae</i>	5,71	32,86		1,43	1,43	12,86	0,0		0,0	2,86	30,0	4,29	8,57
	<i>S.pyogenes</i>	16,14	45,45		3,41	2,27	7,95	0,0		0,0	1,14	4,55	1,14	7,95

За исследуемый период видовой состав стрептококков в отделениях многопрофильного стационара был довольно разнообразен. Так, в гнойно-хирургическом отделении было выделено 27 видов различных стрептококков, в отделении колопроктологии – 26 видов, в отделении хирургии – 21 вид, гинекологии – 16 видов и в реанимационном отделении – 30 различных видов.

В отделении гнойной хирургии за анализируемый период чаще выделялись следующие виды стрептококков: *S. pyogenes* – 621 (28,49%) изолят, *S. agalactiae* – 479 (21,97%), *S. anginosus* – 359 (16,47%), *S. constellatus* – 211 (9,68%), *S. dysgalactiae* – 204 (9,36%), *S. oralis* – 105 (4,82%) и *S. intermedius* – 87 (3,99%) изолята (Рисунок 3.15).

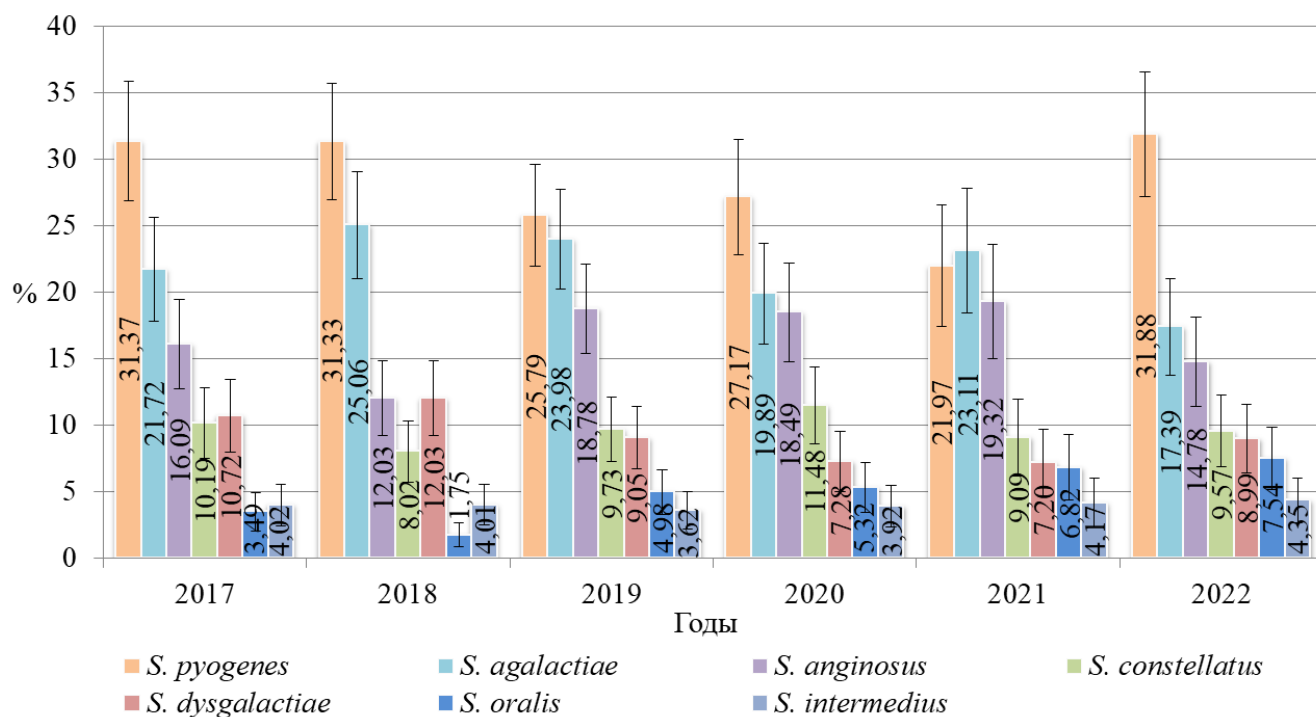


Рисунок 3.15 – Удельный вес часто встречающихся стрептококков, выделенных в гнойно-хирургическом отделении ГKB №67 г. Москвы в 2017-2022 гг.

Как видно на рисунке 3.15, в структуре выделенных в гнойно-хирургическом отделении стрептококков более 60% составляют *S. pyogenes*, *S. agalactiae* и *S. anginosus*. Преобладающим представителем является *S. pyogenes*, однако, между *S. pyogenes* и *S. agalactiae* не выявлено статистически достоверной разницы в период с 2018-2021 гг. Отмечается некоторое снижение удельного веса

выделенных культур *S. pyogenes* в 2019, 2020 и 2021 годах до 25,79%, 27,17% и 21,97% соответственно, тогда как в другие годы его доля превышала 31%. Параллельно зафиксирован рост доли *S. oralis* с 3,49% [95% ДИ 2,05-5,87] в 2017 году до 7,54% [95% ДИ 5,20-10,81] в 2022 году.

Кроме того, отмечено некоторое увеличение удельного веса *S. anginosus* в 2019, 2020 и 2021 годах до 18,78%, 18,49% и 19,32%. В остальные годы удельный вес не превышал 16,09%. Для оставшихся видов стрептококков (*S. constellatus*, *S. dysgalactiae* и *S. intermedius*) достоверных изменений за анализируемый период не выявлено, их удельный вес колебался в пределах 8,02-10,19%, 7,2-12,03% и 3,62-4,35% соответственно.

В отделении колопроктологии за анализируемый период в структуре выделенных стрептококков преобладали следующие виды: *S. anginosus* – 917 (41,7%) изолятов, *S. constellatus* – 372 (16,92%), *S. agalactiae* – 320 (14,55%), *S. oralis* – 157 (7,14%), *S. gallolyticus* – 111 (5,05%) и *S. intermedius* – 78 (3,55%) изолятов (Рисунок 3.16).

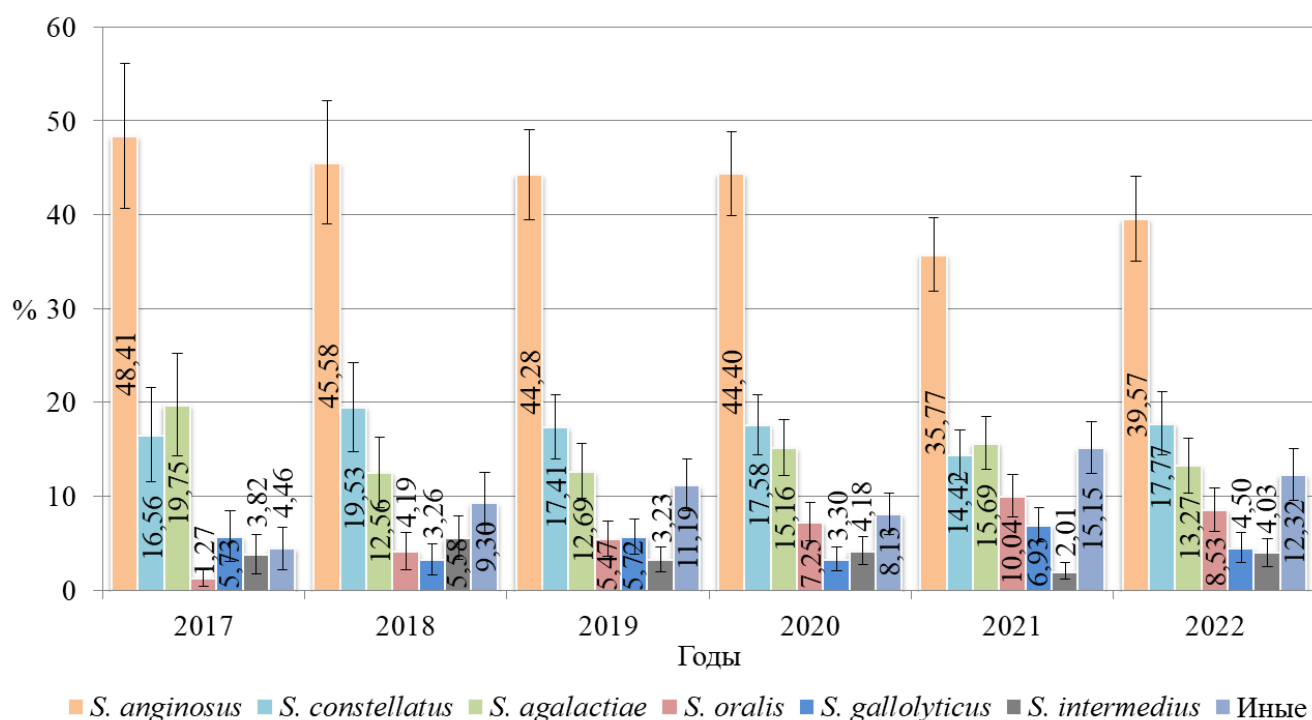


Рисунок 3.16 – Удельный вес часто встречающихся стрептококков, выделенных в отделении колопроктологии ГKB №67 г. Москвы в 2017-2022 гг.

В отделении колопроктологии более 70% всех выделенных стрептококков составили *S. anginosus*, *S. constellatus* и *S. agalactiae*. Основная доля выделенных культур стрептококков принадлежит *S. anginosus* на протяжении всего анализируемого периода и составляет 35,77-48,41%. При анализе отмечается снижение удельного веса *S. anginosus*. Как и в отделении гнойной хирургии, отмечается статистически достоверное увеличение удельного веса *S. oralis* с 1,27% [95% ДИ 0,35-4,53] до 8,53% [95% ДИ 6,23-11,58]. Для остальных видов стрептококков (*S. constellatus*, *S. agalactiae*, *S. gallolyticus* и *S. intermedius*) достоверных изменений за анализируемый период не наблюдалось, их удельный вес колебался в пределах 14,42-19,53%, 12,56-19,75%, 3,26-6,93% и 2,01-5,58% соответственно.

Кроме того, отмечается статистически значимое увеличение доли иных видов стрептококков с 4,46% [95% ДИ 2,18-8,92] до 12,32% [95% ДИ 9,52-15,8]. Рост удельного веса иных видов стрептококков связан, в основном, с увеличением доли *S. pyogenes* и *S. mitis*. Так, доля *S. pyogenes* увеличилась с 1,27% [95% ДИ 0,35-4,53] до 3,55% [95% ДИ 2,17-5,78] за период с 2017-2022 гг. Доля *S. mitis* увеличилась с 0,0% [95% ДИ 0,0-2,39] до 3,65% [95% ДИ 2,38-5,57] за период с 2017-2021 гг.

В хирургическом отделении за анализируемый период в структуре выделенных стрептококков преобладали следующие виды: *S. anginosus* – 234 (40,0%) изолята, *S. constellatus* – 193 (32,99%), *S. intermedius* – 33 (5,64%) и *S. agalactiae* – 17 (2,91%) изолятов (Рисунок 3.17).

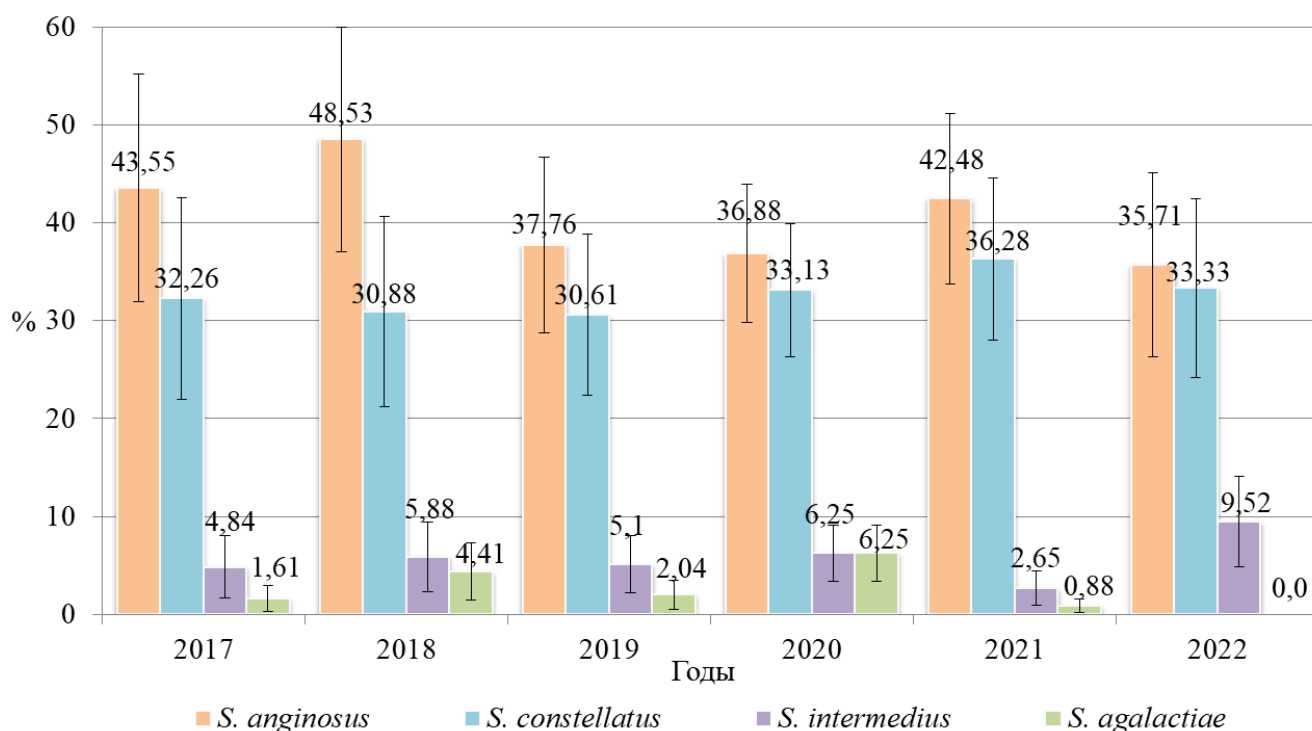


Рисунок 3.17 – Удельный вес часто встречающихся стрептококков, выделенных в хирургическом отделении ГKB №67 г. Москвы в 2017-2022 гг.

В хирургическом отделении более 70% всех выделенных стрептококков составили *S. anginosus* и *S. constellatus*. Их удельных вес колебался в пределах 35,71-48,53% и 30,34-36,28% соответственно. Статистически достоверных изменений удельного веса за анализируемый период не наблюдалось. Отмечалось некоторое увеличение удельного веса с 2017-2020 гг. с *S. agalactiae* с 1,61% [95% ДИ 0,29-8,59] до 6,25% [95% ДИ 3,43-11,12], однако, в 2021 и 2022 годах наблюдалось снижение удельного веса до 0,88% [95% ДИ 0,16-4,84] и 0,0% соответственно.

В гинекологическом отделении за анализируемый период в структуре выделенных стрептококков преобладали следующие виды: *S. agalactiae* – 220 (50,00%), *S. anginosus* – 138 (31,36%), *S. gallolyticus* – 19 (4,32%) и *S. pneumoniae* – 13 (2,95%) (Рисунок 3.18).

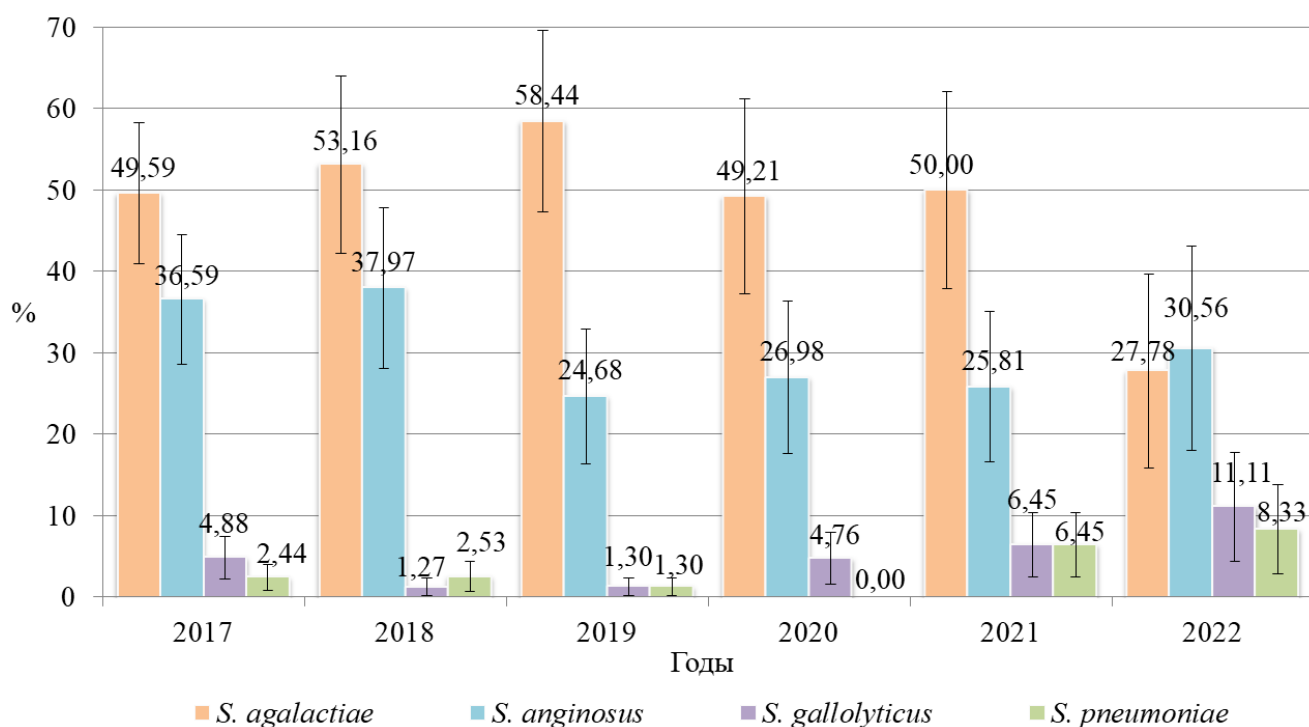


Рисунок 3.18 – Удельный вес часто встречающихся стрептококков, выделенных в гинекологическом отделении ГКБ №67 г. Москвы в 2017-2022 гг.

Как видно на рисунке 3.18, более 80% всех выделенных стрептококков составили *S. agalactiae* и *S. anginosus*. *S. agalactiae* является преобладающим видом среди стрептококков. Однако в 2017, 2018 и 2022 годах статистически значимых различий в удельном весе *S. agalactiae* и *S. anginosus* не выявлено. В 2022 году отмечается статистически незначимое превышение удельного веса *S. anginosus* (30,56%) по сравнению с *S. agalactiae* (27,78%). Отмечается некоторое увеличение удельного веса *S. gallolyticus* с 1,27% [95% ДИ 0,22-6,83] в 2018 году до 11,11% [95% ДИ 4,41-25,31] в 2022 году.

В реанимационном отделении за анализируемый период выделен самый широкий спектр стрептококков. Чаще выделялись следующие виды стрептококков: *S. anginosus* – 240 (21,76%), *S. constellatus* – 132 (11,97%), *S. oralis* – 123 (11,15%), *S. agalactiae* – 108 (9,79%), *S. mitis* – 83 (7,52%), *S. pyogenes* – 64 (5,80%), *S. pneumoniae* – 57 (5,17%), *S. gallolyticus* – 51 (4,62%) (Рисунок 3.19).

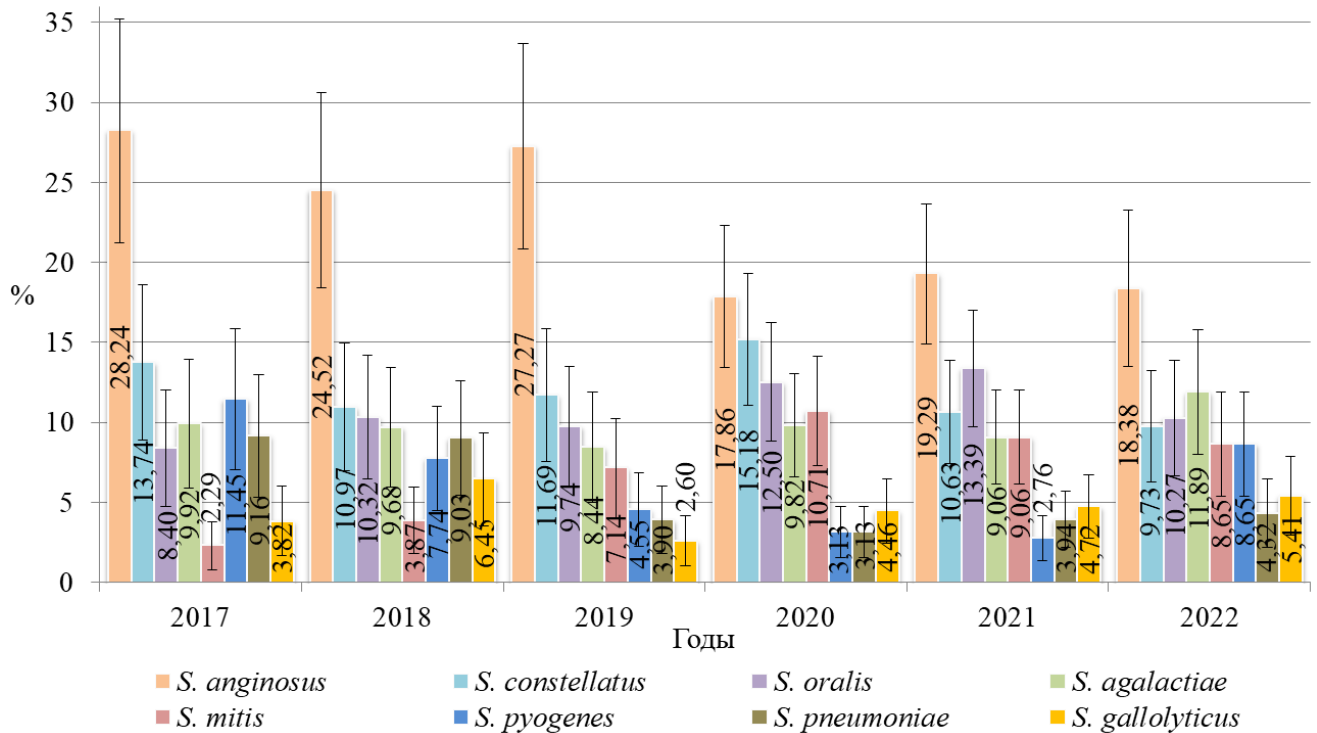


Рисунок 3.19 – Удельный вес часто встречающихся стрептококков, выделенных в реанимационном отделении ГKB №67 г. Москвы в 2017-2022 гг.

Преобладающим видом стрептококка за анализируемый период является *S. anginosus*. В 2020, 2021 и 2022 году отмечается некоторое снижение его доли до 17,86, 19,29 и 18,38%, тогда как в остальные годы удельный вес этого возбудителя составляла более 24%. Отмечается снижение удельного веса *S. pyogenes* в 2017-2021 гг. с 11,45% [95% ДИ 7,06-18,03] до 2,76% [95% ДИ 1,34-5,58]. Между тем, в 2022 году отмечается статистически достоверное повышение удельного веса до 8,65% [95% ДИ 5,39-13,59]. Кроме того, в период с 2017-2021 гг. отмечается увеличение доли *S. mitis* с 2,29% до 9,06% и *S. oralis* с 8,40% до 13,39%. Для оставшихся видов стрептококков (*S. constellatus*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. gallolyticus*) достоверных изменений за анализируемый период не выявлено, их удельный вес колеблется в пределах 9,73-15,18%, 8,44-11,89%, 3,9-9,16% и 2,60-6,45% соответственно.

При анализе отмечается увеличение доли иных видов стрептококков с 12,98% [95% ДИ 8,26-19,8] до 22,70% [95% ДИ 17,26-29,26]. Увеличение удельного веса группы иных видов стрептококков связано, в основном,

с увеличением удельного веса *S. salivarius*, *S. vestibularis* и *S. parasanguinis*. Так, за 2017-2019 гг. доля *S. salivarius* увеличилась с 2,29% [95% ДИ 0,78-6,52] до 5,19% [95% ДИ 2,66-9,92]. Удельный вес *S. vestibularis* за 2017-2021 гг. увеличился с 0,76% [95% ДИ 0,14-4,20] до 5,51% [95% ДИ 3,31-9,04], а *S. parasanguinis* с 0,76% [95% ДИ 0,14-4,20] до 5,12% [95% ДИ 3,02-8,56].

**Таким образом:**

1. За период с 2017 по 2022 гг. в многопрофильном стационаре г. Москвы был выделен широкий спектр микроорганизмов. Наибольший удельный вес среди всего спектра выделенных микроорганизмов принадлежит представителям родов *Escherichia* spp, *Enterococcus* spp, *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp. Статистически значимое снижение частоты встречаемости различных микроорганизмов в 2020 и 2021 гг. может быть обусловлено влиянием пандемии COVID-19.

2. В условиях многопрофильного стационара стрептококки различных видов занимают одно из ведущих мест и их спектр представлен 39 различными видами. Наибольший удельный вес в стационаре принадлежит *S. agalactiae*, *S. anginosus*, *S. constellatus* и *S. pyogenes*.

3. Стрептококки группы *Anginosus* наиболее часто выделялись в отделении хирургии, гинекологии, колопроктологии и реанимации, *S. agalactiae* – в отделении гинекологии и гнойной хирургии, а *S. pyogenes* – в отделении гнойной хирургии. Отмечается увеличение доли *S. mitis* и *S. oralis* среди всего спектра выделенных стрептококков, причем треть из них была выделена из крови.

## ГЛАВА 4. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ СТРЕПТОКОККОВ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ

### 4.1. Чувствительность к антимикробным препаратам стрептококков различных видов в целом в многопрофильной больнице

Для наиболее распространенных стрептококков были проанализированы данные чувствительности к антимикробным препаратам (Таблица 4.1 и Рисунок 4.1). За анализируемый период 147 (24,54%) штаммов *S. pyogenes* из 599 были чувствительны ко всем протестированным антибиотикам. 250 (41,74%) были резистентны к одному или двум антибиотикам, преимущественно к тетрациклину и эритромицину. Резистентность к трем или более антимикробным препаратам (полирезистентность) обнаружена у 202 (33,72%) штаммов. Стоит отметить, что были выделены единичные штаммы *S. pyogenes*, резистентные к 12, 16 и 37 антимикробным препаратам. 128 (13,14%) штаммов *S. agalactiae* были чувствительны ко всем протестированным антибиотикам. У 639 (65,61%) штаммов отмечалась резистентность к одному или двум антимикробным препаратам, главным образом к клиндамицину и эритромицину. Оставшиеся 207 (21,25%) культур были устойчивы к трем и более антимикробным препаратам, наиболее часто к клиндамицину, эритромицину и тетрациклину. Среди *S. anginosus* 668 штаммов (79,33%) были чувствительны ко всем протестированным антимикробным препаратам, 154 штамма (18,29%) проявляли устойчивость к одному или двум антибиотикам, преимущественно к тетрациклину и клиндамицину, а на долю полирезистентных штаммов пришлось 2,38% (20 штаммов). 39,22% культур *S. dysgalactiae* были чувствительны ко всем протестированным антимикробным препаратам. На долю полирезистентных штаммов пришлось 23,53% (12 штаммов). 236 (71,73%) штаммов *S. constellatus* были чувствительны ко всем протестированным антибиотикам. На долю резистентных к одному или двум антибиотиков пришлось 23,71% (78 штаммов), а доля полирезистентных штаммов составила 4,56% (15 штаммов).

Таблица 4.1 – Удельный вес резистентных к антимикробным препаратам стрептококков, выделенных от пациентов ГКБ № 67 за 2017-2022 гг. (в %)

Кол-во АМП	Вид стрептококка									
	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. anginosus</i>	<i>S. constellatus</i>	<i>S. dysgalactiae</i>	<i>S. gallolyticus</i>	<i>S. intermedius</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. oralis</i>	<i>S. mitis</i>
	Абс. зн. % [95% ДИ]	Абс. зн. % [95% ДИ]	Абс. зн. % [95% ДИ]	Абс. зн. % [95% ДИ]	Абс. зн. % [95% ДИ]	Абс. зн. % [95% ДИ]	Абс. зн. % [95% ДИ]	Абс. зн. % [95% ДИ]	Абс. зн. % [95% ДИ]	Абс. зн. % [95% ДИ]
<b>0</b>	147 24,54 [21,26-28,14]	128 13,14 [11,16-15,41]	668 79,33 [76,47-81,93]	236 71,73 [66,64-76,33]	20 39,22 [27,03-52,91]	15 51,72 [34,43-68,61]	42 82,35 [69,75-90,43]	37 55,22 [43,36-66,52]	16 64,0 [44,52-79,75]	17 80,95 [60,0-92,33]
<b>1</b>	135 22,54 [19,37-26,05]	386 39,63 [36,61-42,74]	120 14,25 [12,05-16,78]	59 17,93 [14,17-22,44]	14 27,45 [7,11-40,95]	11 37,93 [22,69-56,0]	7 13,73 [6,81-25,72]	6 8,96 [4,17-18,19]	2 8,0 [2,22-24,96]	4 19,05 [7,67-40,0]
<b>2</b>	115 19,2 [16,24-22,54]	253 25,98 [23,32-28,82]	34 4,04 [2,9-5,59]	19 5,78 [3,73-8,84]	5 9,8 [4,26-20,98]	2 6,9 [1,91-21,96]	2 3,92 [1,08-13,22]	6 8,96 [4,17-18,19]	4 16,0 [6,4-34,65]	-
<b>3</b>	150 25,04 [21,74-28,66]	123 12,63 [10,69-14,86]	8 0,95 [0,48-1,86]	7 2,13 [1,03-4,33]	6 11,76 [5,51-23,38]	1 3,45 [0,61-17,17]	-	6 8,96 [4,17-18,19]	-	-
<b>4</b>	29 4,84 [3,39-6,87]	39 4,0 [2,94-5,43]	5 0,59 [0,25-1,38]	3 0,91 [0,31-2,65]	2 3,92 [1,08-13,22]	-	-	5 7,46 [3,23-16,31]	1 4,0 [0,71-19,54]	-
<b>5</b>	9 1,5 [0,79-2,83]	24 2,46 [1,66-3,64]	2 0,24 [0,07-0,86]	1 0,3 [0,05-1,7]	2 3,92 [1,08-13,22]	-	-	2 2,99 [0,82-10,25]	-	-
<b>6</b>	4 0,67 [0,26-1,7]	13 1,33 [0,78-2,27]	3 0,36 [0,12-1,04]	3 0,91 [0,31-2,65]	1 1,96 [0,35-10,3]	-	-	1 1,49 [0,26-7,98]	1 4,0 [0,71-19,54]	-



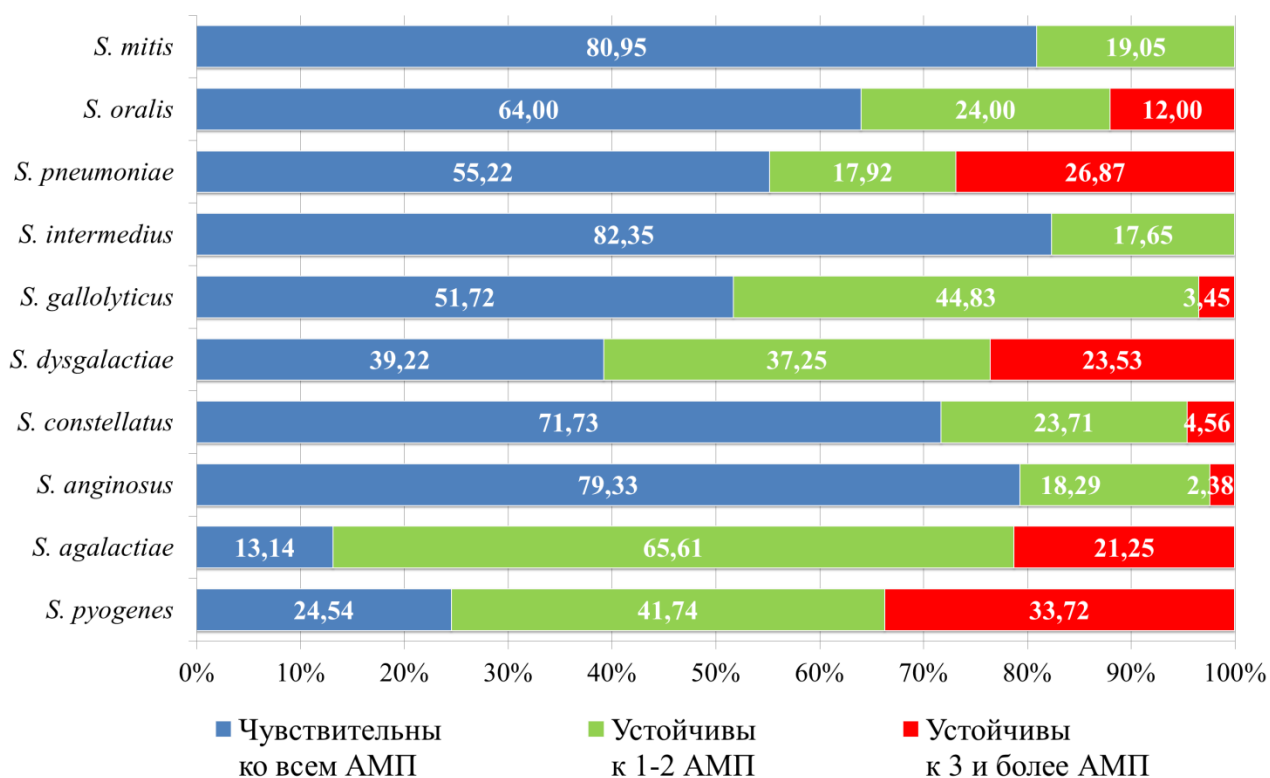


Рисунок 4.1 – Удельный вес стрептококков, резистентных к различному числу антимикробных препаратов в ГКБ №67 г. Москвы в 2017-2022 гг.

За период 2017–2022 гг., суммарно по всем отделениям, *S. pyogenes* наибольший уровень резистентности проявлял к тетрациклину (366 изолятов; 63,54%), эритромицину (243 изолятов; 40,57%) и хлорамфениколу (174 изолятов; 31,58%). Изоляты *S. agalactiae* и *S. dysgalactiae* были наиболее резистентны к тетрациклину (689 изолятов – 81,25% и 12 изолятов – 46,15%), клиндамицину (367 изолятов – 44,43% и 6 изолятов – 19,35%) и эритромицину (201 изолят – 32,47% и 8 изолятов – 25,00% соответственно). Наибольший уровень резистентности штаммы *S. anginosus* и *S. constellatus* проявляли к клиндамицину (43 изолятов – 7,11% и 20 изолятов – 8,93%), цефепиму (12 изолятов – 4,94% и 36 изолятов – 21,95%) и к цефуроксиму (20 изолятов – 8,30% и 12 изолятов – 7,10% соответственно). Штаммы *S. pneumoniae* проявляли наибольшую устойчивость к эритромицину (18 изолятов – 35,29%), клиндамицину (12 изолятов – 29,27%), триметоприм-сульфаметоксазолу (13 изолятов – 26,00%), цефуроксиму (6 изолятов – 24,00%) и тетрациклину (10 изолятов – 20,00%) (Таблица 4.2 и Рисунок 4.2).

Таблица 4.2 – Антибиотикорезистентность основных видов стрептококков, выделенных от пациентов ГКБ № 67 за 2017-2022 гг. (в %)

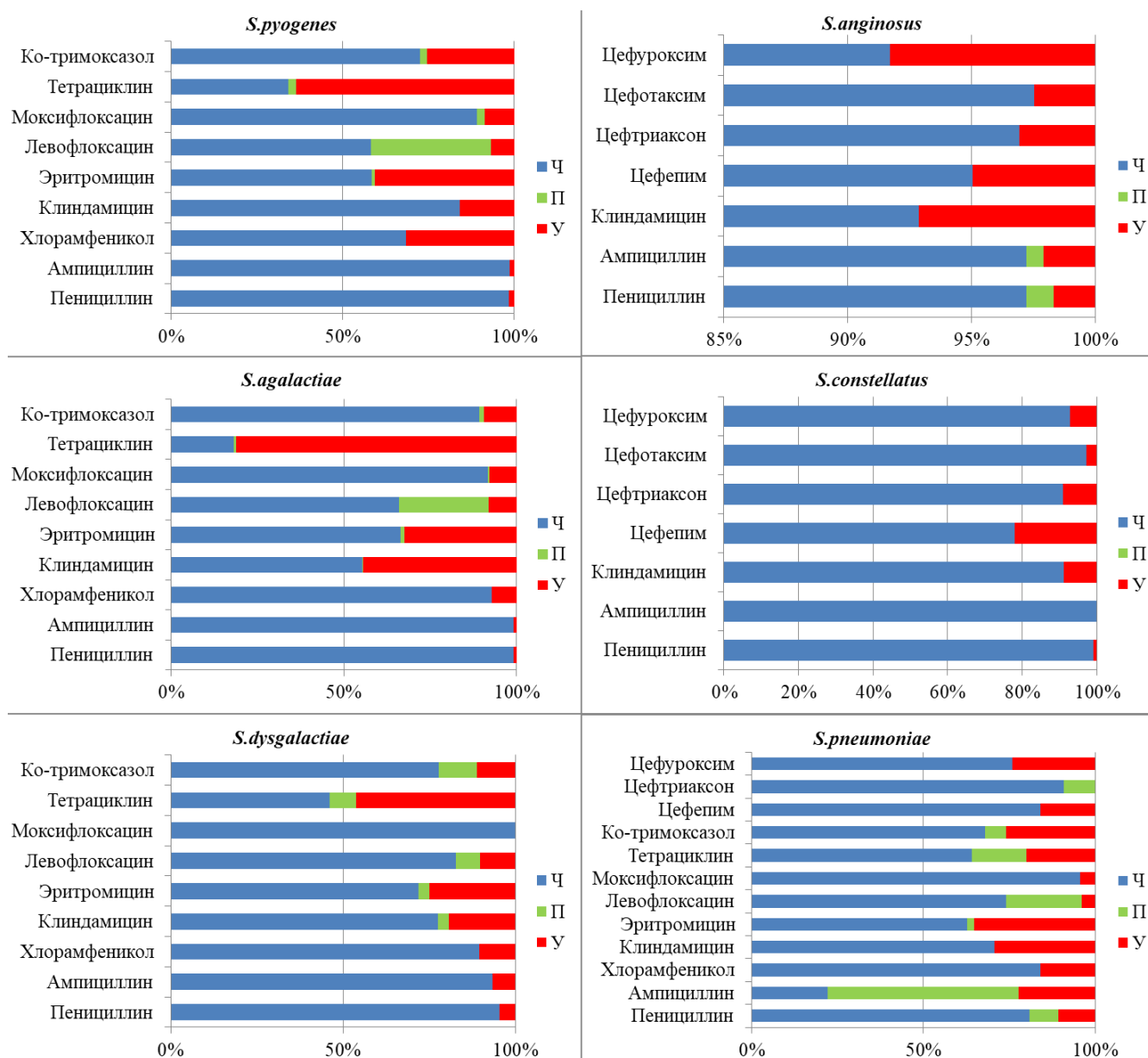
Стрептококк Антибиотик	<i>S. pyogenes</i>			<i>S. agalactiae</i>			<i>S. dysgalactiae</i>			<i>S. anginosus</i>			<i>S. constellatus</i>			<i>S. pneumoniae</i>		
	Ч % (n1) [n2]	П % (n1) [n2]	У % (n1) [n2]	Ч % (n1) [n2]	П % (n1) [n2]	У % (n1) [n2]	Ч % (n1) [n2]	П % (n1) [n2]	У % (n1) [n2]	Ч % (n1) [n2]	П % (n1) [n2]	У % (n1) [n2]	Ч % (n1) [n2]	П % (n1) [n2]	У % (n1) [n2]	Ч % (n1) [n2]	П % (n1) [n2]	У % (n1) [n2]
<b>Пенициллины</b>																		
Пенициллин	98,42 (561) [570]	0,0 (0) [570]	1,58 (9) [570]	99,25 (797) [803]	0,0 (0) [803]	0,75 (6) [803]	95,45 (21) [22]	0,0 (0) [22]	4,55 (1) [22]	97,23 (527) [542]	1,11 (6) [542]	1,66 (9) [542]	99,02 (202) [204]	0,0 (0) [204]	0,98 (2) [204]	80,85 (38) [47]	8,51 (4) [47]	10,64 (5) [47]
Ампициллин	98,76 (159) [161]	0,0 (0) [161]	1,24 (2) [161]	99,22 (254) [256]	0,0 (0) [256]	0,78 (2) [256]	93,33 (14) [15]	0,0 (0) [15]	6,67 (1) [15]	97,23 (281) [289]	0,69 (2) [289]	2,08 (6) [289]	100,0 (24) [24]	0,0 (0) [24]	0,0 (0) [24]	22,22 (2) [9]	55,56 (5) [9]	22,22 (2) [9]
<b>Амфениколы</b>																		
Хлорамфеникол	68,42 (377) [551]	0,0 (0) [551]	31,58 (174) [551]	92,86 (286) [308]	0,0 (0) [308]	7,14 (22) [308]	89,47 (17) [19]	0,0 (0) [19]	10,53 (2) [19]	-	-	-	-	-	-	84,0 (42) [50]	0,0 (0) [50]	16,0 (8) [50]
<b>Линкозамиды</b>																		
Клиндамицин	84,11 (434) [516]	0,0 (0) [516]	15,89 (82) [516]	55,45 (458) [826]	0,12 (1) [826]	44,43 (367) [826]	77,42 (24) [31]	3,23 (1) [31]	19,35 (6) [31]	92,89 (562) [605]	0,00 (0) [605]	7,11 (43) [605]	91,07 (204) [224]	0,00 (0) [224]	8,93 (20) [224]	70,73 (29) [41]	0,0 (0) [41]	29,27 (12) [41]

Продолжение Таблицы 4.2

<b>Макролиды</b>																		
Эритромицин	58,43 (350) [599]	1,0 (6) [599]	40,57 (243) [599]	66,4 (411) [619]	1,13 (7) [619]	32,47 (201) [619]	71,88 (23) [32]	3,13 (1) [32]	25,00 (8) [32]	-	-	-	-	-	-	62,75 (32) [51]	1,96 (1) [51]	35,29 (18) [51]
<b>Фторхинолоны</b>																		
Левифлоксацин	58,32 (340) [583]	34,99 (204) [583]	6,69 (39) [583]	66,09 (569) [861]	25,78 (222) [861]	8,13 (70) [861]	82,76 (24) [29]	6,9 (2) [29]	10,34 (3) [29]	-	-	-	-	-	-	74,0 (32) [50]	22,0 (11) [50]	4,0 (2) [50]
Моксифлоксацин	89,13 (492) [552]	2,36 (13) [552]	8,51 (47) [552]	91,69 (750) [818]	0,37 (3) [818]	7,95 (65) [818]	100,0 (20) [20]	0,0 (0) [20]	0,0 (0) [20]	-	-	-	-	-	-	95,74 (45) [47]	0,0 (0) [47]	4,26 (2) [47]
<b>Тетрациклины</b>																		
Тетрациклин	34,2 (197) [576]	2,26 (13) [576]	63,54 (366) [576]	18,16 (154) [848]	0,59 (5) [848]	81,25 (689) [848]	46,15 (12) [26]	7,69 (2) [26]	46,15 (12) [26]	-	-	-	-	-	-	64,0 (32) [50]	16,0 (8) [50]	20,0 (10) [50]
<b>Сульфаниламиды</b>																		
Триметоприм-сульфаметоксазол	72,61 (281) [387]	2,07 (8) [387]	25,32 (98) [387]	89,12 (131) [147]	1,36 (2) [147]	9,52 (14) [147]	77,78 (7) [9]	11,11 (1) [9]	11,11 (1) [9]	-	-	-	-	-	-	68,0 (34) [50]	6,0 (3) [50]	26,0 (13) [50]

Продолжение Таблицы 4.2

Цефалоспорины																		
Цефепим	-	-	-	-	-	-	-	-	-	95,06 (231) [243]	0,0 (0) [243]	4,94 (12) [243]	78,05 (128) [164]	0,0 (0) [164]	21,95 (36) [164]	84,0 (21) [25]	0,0 (0) [25]	16,0 (4) [25]
Цефтриаксон	-	-	-	-	-	-	-	-	-	96,93 (221) [228]	0,0 (0) [228]	3,07 (7) [228]	90,91 (10) [11]	0,0 (0) [11]	9,09 (1) [11]	90,91 (20) [22]	9,09 (2) [22]	0,0 (0) [22]
Цефотаксим	-	-	-	-	-	-	-	-	-	97,55 (239) [245]	0,0 (0) [245]	2,45 (6) [245]	97,28 (179) [184]	0,0 (0) [184]	2,72 (5) [184]	-	-	-
Цефуросим	-	-	-	-	-	-	-	-	-	91,7 (221) [241]	0,0 (0) [241]	8,3 (20) [241]	92,9 (157) [169]	0,0 (0) [169]	7,1 (12) [169]	76,0 (19) [25]	0,0 (0) [25]	24,0 (6) [25]
Примечание: Ч – чувствительные штаммы, П – штаммы с промежуточной устойчивостью, У – устойчивые штаммы, n1 – абсолютное число, n2 – общее число полученных результатов при тестировании стрептококков																		



Примечание: Ч – чувствительные штаммы, П – штаммы с промежуточной устойчивостью, У – устойчивые штаммы

Рисунок 4.2 – Антибиотикорезистентность основных видов стрептококков, выделенных от пациентов ГКБ № 67 за 2017-2022 гг.

Таким образом, проведенный анализ антимикробной резистентности среди наиболее часто встречающихся стрептококков выявил некоторые различия. Наибольшая доля полирезистентных штаммов зарегистрирована у *S. pyogenes* (33,72%) и *S. agalactiae* (21,25%), тогда как у *S. anginosus* и *S. constellatus* полирезистентность встречалась реже (2,38% и 4,56% соответственно). У *S. pyogenes* наибольший уровень резистентности обнаружен к тетрациклину (63,54%), эритромицину (40,57%) и хлорамфениколу (31,58%). Для *S. agalactiae*

и *S. dysgalactiae* отмечена высокая устойчивость к тетрациклину (81,25% и 46,15%), клиндамицину (44,43% и 19,35%) и эритромицину (32,47% и 25,0%). У *S. anginosus* и *S. constellatus* чаще выявлялась резистентность к клиндамицину (7,11% и 8,93%), цефепиму (4,94% и 21,95%) и цефуроксиму (8,3% и 7,1%). *S. pneumoniae* демонстрировал устойчивость преимущественно к эритромицину (35,29%), клиндамицину (29,27%) и триметоприм-сульфаметоксазолу (26,0%).

#### **4.2. Сравнительная характеристика чувствительности к антимикробным препаратам стрептококков различных видов в отделениях гнойной хирургии, колопроктологии, гинекологии, хирургии и реанимации**

В отделении гнойной хирургии (Таблица 4.3) 124 (24,08%) изолята *S. pyogenes* из 515 были чувствительны ко всем протестированным антибиотикам, 206 (40,0%) были резистентны к одному или двум антимикробным препаратам. Преимущественно это были культуры, устойчивые к тетрациклину и эритромицину. Резистентность к трем или более антимикробным препаратам (полирезистентность) обнаружена у 185 (35,92%) изолятов. Полирезистентные штаммы *S. pyogenes* в 44,22% (65 штамма) были устойчивы к тетрациклину, эритромицину и хлорамфениколу, а в 14,97% (22 штамма) – к клиндамицину, эритромицину и тетрациклину.

За исследуемый период отмечается некоторое увеличение доли полирезистентных штаммов *S. pyogenes* и *S. agalactiae*. Так, доля полирезистентных штаммов *S. pyogenes* с 2017 по 2021 гг. увеличилась с 25,89% [95% ДИ 18,68-34,41] до 41,07% [95% ДИ 29,17-54,12], а штаммов *S. agalactiae* с 17,5% [95% ДИ 10,72-27,26] до 36,67% [95% ДИ 25,62-49,32]. Кроме этого, отмечается рост числа штаммов *S. dysgalactiae* с множественной лекарственной устойчивостью в отделении гнойной хирургии с 2017 по 2021 год – с 25,0% [95% ДИ 11,19-46,87] до 40,0% [95% ДИ 11,76-76,93].

Таблица 4.3 – Антибиотикорезистентность основных видов стрептококков, выделенных от пациентов гнойно-хирургического отделения ГКБ № 67 2017-2022 гг.

Антибиотик	<i>S. pyogenes</i> % [95% ДИ]	<i>S. agalactiae</i> % [95% ДИ]	<i>S. dysgalactiae</i> % [95% ДИ]	<i>S. constellatus</i> % [95% ДИ]
Пенициллин	1,83 [0,97-3,45] (n=491)	0,9 [0,31-2,61] (n=334)	4,55 [0,81-21,8] (n=22)	3,45 [0,61-17,17] (n=29)
Ампициллин	1,67 [0,46-5,87] (n=120)	2,44 [0,67-8,46] (n=82)	6,67 [1,19-29,81] (n=15)	0,0 [0,0-39,03] (n=6)
Хлорамфеникол	33,75 [29,65-38,11] (n=477)	7,26 [4,29-12,03] (n=179)	10,53 [2,94-31,39] (n=19)	–
Клиндамицин	16,85 [13,66-20,61] (n=445)	48,99 [43,77-54,23] (n=347)	19,35 [9,19-36,28] (n=31)	6,25 [1,73-20,15] (n=32)
Эритромицин	42,05 [37,87-46,36] (n=516)	31,73 [26,26-37,75] (n=249)	25,0 [13,25-42,11] (n=32)	–
Левифлоксацин	6,36 [4,54-8,84] (n=503)	7,67 [5,33-10,93] (n=352)	10,34 [3,58-26,38] (n=29)	–
Моксифлоксацин	7,53 [5,49-10,25] (n=478)	7,78 [5,37-11,16] (n=334)	0,00 [0,0-16,11] (n=20)	–
Тетрациклин	65,52 [61,24-69,57] (n=496)	77,94 [73,3-81,97] (n=349)	46,15 [28,76-64,54] (n=26)	–
Триметоприм-сульфаметоксазол	25,08 [20,71-30,01] (n=331)	5,88 [2,31-14,17] (n=68)	11,11 [1,99-43,5] (n=9)	–
Цефепим	–	–	–	20,83 [9,25-40,47] (n=24)
Цефтриаксон	–	–	–	–
Цефотаксим	–	–	–	8,33 [2,32-25,85] (n=24)
Цефуроксим	–	–	–	4,17 [0,74-20,24] (n=24)

Примечание: ДИ – 95% доверительный интервал; n – общее число полученных результатов при тестировании стрептококков

60 (13,42%) изолятов *S. agalactiae* были чувствительны ко всем протестированным антибиотикам. У 300 (67,11%) изолятов отмечалась резистентность к одному или двум антимикробным препаратам, главным образом к клиндамицину и эритромицину. Оставшиеся 87 (19,46%) культур были устойчивы к трем и более антимикробным препаратам, наиболее часто к клиндамицину, эритромицину и тетрациклину (39 штаммов – 44,83%). 39,22% культур *S. dysgalactiae* были чувствительны ко всем протестированным антимикробным препаратам. На долю полирезистентных изолятов пришлось 23,53% (12 изолятов), устойчивых преимущественно к клиндамицину, эритромицину и тетрациклину (6 изолятов – 50,0%). Тридцать шесть (67,92%) изолятов *S. constellatus* были чувствительны ко всем протестированным антибиотикам, а доля полирезистентных штаммов составила 9,43% (5 штаммов).

В целом, в отделении гнойной хирургии *S. pyogenes*, *S. agalactiae* и *S. dysgalactiae* были наиболее устойчивы к тетрациклину (65,52%, 77,94% и 46,15% соответственно) и эритромицину (42,05%, 31,73% и 25,0% соответственно). Устойчивость *S. pyogenes* к тетрациклину увеличилась с 50,0% [95% ДИ 40,65-59,35] в 2017 году до 68,35% [95% ДИ 60,21-75,5] в 2022 году.

Фторхинолоны обладали высокой *in vitro* активностью в отношении *S. pyogenes* и *S. agalactiae*, только 36 (7,53%) изолятов *S. pyogenes* проявляли резистентность к моксифлоксацину и 32 (6,36%) – левофлоксацину. 26 (7,78%) изолятов *S. agalactiae* были резистентны к моксифлоксацину, и 27 (7,67%) – к левофлоксацину. *S. constellatus* проявлял устойчивость к цефепиму (8 изолятов – 20,83%), цефотаксиму (2 изолята – 8,33%) и клиндамицину (2 изолята – 6,25%).

Обращает на себя внимание выявление в отделении гнойной хирургии 9 (1,83%, 95% ДИ 0,96-3,58) изолятов *S. pyogenes*, резистентных к пенициллину, и 2 (1,67%, 95% ДИ 0,46-5,87) изолята, резистентных к ампициллину – препаратам из класса  $\beta$ -лактамных антибиотиков, которые на протяжении многих десятилетий используются как препараты первой линии при инфекциях, вызванных стрептококками различных видов, в особенности *S. pyogenes*. Кроме

того, у *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* и *S. constellatus* также обнаружены единичные случаи резистентности к тем же антимикробным препаратам.

В отделении колопроктологии (Таблица 4.4) 326 (81,91%) изолятов *S. anginosus* были чувствительны ко всем протестированным антимикробным препаратам, а у 65 (16,33%) – обнаружена резистентность к одному или двум антибиотикам, преимущественно к тетрациклину и клиндамицину. Оставшиеся 7 (1,76%) штаммов были устойчивы к трем или более антимикробным препаратам. У 96 (74,42%) из 129 изолятов *S. constellatus* была отмечена чувствительность ко всем протестированным антимикробным препаратам. 31 (24,03%) изолят проявляли резистентность к одному или двум антибиотикам, 2 (1,55%) – к трем и более антимикробным препаратам.

Таблица 4.4 – Антибиотикорезистентность основных видов стрептококков, выделенных от пациентов отделения колопроктологии ГКБ № 67 2017-2022 гг.

Антибиотик	<i>S. anginosus</i> % [95% ДИ]	<i>S. constellatus</i> % [95% ДИ]	<i>S. agalactiae</i> % [95% ДИ]
Пенициллин	1,29 [0,44-3,72] (n=233)	0,88 [0,16-4,84] (n=113)	0,43 [0,08-2,41] (n=231)
Ампициллин	2,13 [0,73-6,07] (n=233)	0,0 [0,0-14,86] (n=22)	0,0 [0,0-4,37] (n=84)
Хлорамфеникол	–	–	8,93 [4,92-15,66] (n=112)
Клиндамицин	9,54 [6,55-13,71] (n=262)	10,24 [6,08-16,73] (n=127)	41,13 [34,98-47,57] (n=231)
Эритромицин	–	–	34,48 [27,82-41,81] (n=174)
Левифлоксацин	–	–	7,2 [4,6-11,09] (n=250)
Моксифлоксацин	–	–	8,13 [5,33-12,22] (n=246)
Тетрациклин	–	–	80,32 [74,94-84,78] (n=249)

Продолжение Таблицы 4.4

Триметоприм-сульфаметоксазол	–	–	1,39 [0,25-7,46] (n=72)
Цефепим	5,77 [2,67-12,02] (n=104)	18,89 [12,14-28,18] (n=90)	–
Цефтриаксон	5,04 [2,33-10,56] (n=119)	9,09 [1,62-37,73] (n=11)	–
Цефотаксим	3,57 [1,65-7,57] (n=168)	0,95 [0,17-5,2] (n=105)	–
Цефуросим	5,77 [2,67-12,02] (n=6)	6,45 [2,99-13,37] (n=93)	–
Примечание: ДИ – 95% доверительный интервал; n – общее число полученных результатов при тестировании стрептококков			

Согласно полученным данным, 42 (16,34%) культуры *S. agalactiae* были чувствительны ко всем протестированным антибиотикам, 161 (62,65%) – проявляла резистентность к одному или двум антимикробным препаратам. Оставшиеся 54 (21,01%) штамма были резистентны к трем и более антимикробным препаратам, где наиболее часто встречалась одновременная устойчивость к эритромицину, клиндамицину и тетрациклину (25 культур – 44,44%).

Установлено, что *S. agalactiae* проявлял наибольший уровень устойчивости к тетрациклину (200 изолятов – 80,32%), клиндамицину – 41,13% (95 изолятов) и эритромицину – 34,48% (60 изолятов). Наибольшую чувствительность *S. agalactiae* проявлял к триметоприм-сульфаметоксазолу, где только 1 изолят (1,39%) из 72 проявлял устойчивость. Кроме того, отмечается высокая эффективность  $\beta$ -лактамов, выявлен единичный случай резистентности *S. agalactiae* к пенициллину (0,43%).

*S. anginosus* и *S. constellatus* имели схожие профили чувствительности. Оба вида демонстрировали резистентность к клиндамицину (25 изолятов – 9,54% и 13 изолятов – 10,24%), цефуросиму (6 – 5,77% и 6 – 6,45%) и цефтриаксону (6 – 5,04% и 1 – 9,09%).

В хирургическом отделении (Таблица 4.5) 85 (64,89%) изолятов *S. anginosus* были чувствительны ко всем протестированным антимикробным препаратам, а у 45 (34,35%) обнаружена резистентность к одному или двум антибиотикам. Оставшийся 1 изолят (0,76%) *S. anginosus* проявлял резистентность к трем и более антимикробным препаратам. У 63 (67,48%) изолятов *S. constellatus* была зафиксирована чувствительность ко всем протестированным препаратам. Из оставшихся 29 изолятов 24 (26,09%) проявляли резистентность к одному или двум антибиотикам, главным образом к цефепиму и клиндамицину. Остальные 5 (5,43%) изолятов были резистентны к трем и более антимикробным препаратам.

Таблица 4.5 – Антибиотикорезистентность основных видов стрептококков, выделенных от пациентов хирургического отделения ГКБ № 67 2017-2022 гг.

Антибиотик	<i>S. anginosus</i> % [95% ДИ]	<i>S. constellatus</i> % [95% ДИ]
Пенициллин	1,09 [0,19-5,9] (n=92)	0,0 [0,0-5,83] (n=62)
Ампициллин	2,38 [0,42-12,32] (n=42)	–
Хлорамфеникол	–	–
Клиндамицин	2,04 [0,56-7,14] (n=98)	7,69 [3,33-16,78] (n=65)
Эритромицин	–	–
Левифлоксацин	–	–
Моксифлоксацин	–	–
Тетрациклин	–	–
Триметоприм-сульфаметоксазол	–	–
Цефепим	0,0 [0,0-6,42] (n=56)	28,0 [17,47-41,66] (n=50)
Цефтриаксон	3,57 [0,63-17,71] (n=28)	–

Продолжение Таблицы 4.5

Цефотаксим	0,0 [0,0-4,75] (n=77)	3,64 [1,0-12,32] (n=55)
Цефуроксим	12,5 [6,19-23,62] (n=56)	9,62 [4,18-20,61] (n=52)
Примечание: ДИ – 95% доверительный интервал; n – общее число полученных результатов при тестировании стрептококков		

За анализируемый период у *S. anginosus* не было выявлено резистентности к цефотаксиму и цефепиму, однако, 7 (12,5%) изолятов были резистентны к цефуроксиму. Отмечались единичные случаи резистентности штаммов к клиндамицину (2,04%) и цефтриаксону (3,57%), а также к пенициллину (1,09%) и ампициллину (2,38%). Изоляты *S. constellatus* были наиболее устойчивы к действию цефепима, цефуроксиму и клиндамицину (28,0%, 9,62% и 7,69% соответственно).

В гинекологическом отделении 12 (6,82%) культур *S. agalactiae* из 176 были чувствительны ко всем протестированным антибиотикам. 127 (72,16%) были резистентны к одному или двум антибиотикам (преимущественно к тетрациклину и эритромицину). Полирезистентность обнаружена у 37 (21,02%) изолятов, где наиболее часто выявлялась одновременная резистентность к клиндамицину, эритромицину и тетрациклину (37,84%).

34 (65,38%) изолята *S. anginosus* были чувствительны ко всем протестированным антибиотикам. У 14 (26,92%) отмечалась резистентность к одному или двум антимикробным препаратам. Остальные 4 (7,69%) культуры были устойчивы к трем и более антимикробным препаратам (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Антибиотикорезистентность основных видов стрептококков, выделенных от пациентов отделения гинекологии ГКБ № 67 2017-2022 гг.

Антибиотик	<i>S. agalactiae</i> % [95% ДИ]	<i>S. anginosus</i> % [95% ДИ]
Пенициллин	1,28 [0,35-4,55] (n=156)	2,56 [0,45-13,18] (n=39)

Продолжение Таблицы 4.6

Ампициллин	0,0 [0,0-5,92] (n=61)	0,0 [0,0-16,82] (n=19)
Хлорамфеникол	8,89 [4,57-16,57] (n=90)	–
Клиндамицин	41,57 [34,34-49,17] (n=166)	11,36 [4,95-23,98] (n=44)
Эритромицин	30,77 [23,48-39,16] (n=130)	–
Левифлоксацин	7,47 [4,42-12,36] (n=174)	–
Моксифлоксацин	4,49 [2,19-8,97] (n=156)	–
Тетрациклин	90,42 [85,0-94,02] (n=167)	–
Триметоприм-сульфаметоксазол	–	–
Цефепим	–	4,35 [0,77-20,99] (n=23)
Цефтриаксон	–	0,0 [0,0-27,75] (n=10)
Цефотаксим	–	–
Цефуросим	–	13,64 [4,75-33,33] (n=22)
Примечание: ДИ – 95% доверительный интервал; n – общее число полученных результатов при тестировании стрептококков		

В целом, в гинекологическом отделении *S. agalactiae* был наиболее устойчив к тетрациклину (151 штамм – 90,42%), клиндамицину (69 штаммов – 41,57%) и эритромицину (40 штаммов – 30,77%). Фторхинолоны обладали высокой активностью в отношении *S. agalactiae*, только 13 (7,5%) изолятов

проявляли резистентность к действию левофлоксацина и 7 (4,5%) – моксифлоксацину. Изоляты *S. anginosus* проявляли устойчивость к действию цефуроксима (3 изолята – 13,64%), клиндамицина (5 изолятов – 11,36%) и цефепима (1 изолят – 4,35%).

В реанимационном отделении наиболее чувствительным к антибиотикам является *S. anginosus*, где 102 (85,71%) изолята проявляли чувствительность ко всем протестированным антибиотикам, а 4 (3,36%) проявляли резистентность к 3 и более антимикробным препаратам.

Среди *S. agalactiae* чувствительность ко всем протестированным антибиотикам сохраняли 14 (14,89%) изолятов. У 51 (54,26%) изолята отмечалась резистентность к одному или двум антимикробным препаратам (в большинстве случаев к тетрациклину и клиндамицину). Оставшиеся 29 (30,85%) культур были устойчивы к трем и более антимикробным препаратам, преимущественно к клиндамицину, эритромицину и тетрациклину. Культуры *S. pneumoniae* были чувствительны ко всем протестированным антимикробным препаратам в 55,22% случаях (37 штаммов). На долю полирезистентных штаммов пришлось 26,87% (18 штаммов), 11 (61,11%) из которых одновременно были нечувствительны к клиндамицину, триметоприм-сульфаметоксазолу, эритромицину, а 4 (22,22%) – к цефуроксиму, хлорамфениколу, цефотаксиму, цефепиму. Двадцать три (27,38%) штамма *S. pyogenes* были чувствительны ко всем протестированным антибиотикам, а доля полирезистентных штаммов составила 20,24% (17 изолятов), наиболее часто одновременно нечувствительны к тетрациклину, эритромицину, хлорамфениколу (6 изолятов – 35,29%), а также тетрациклину, левофлоксацину и моксифлоксацину (3 изолята – 17,65%). Отмечается некоторое увеличение доли полирезистентных штаммов *S. pyogenes* с 16,67% [95% ДИ 5,84-39,22] до 27,27% [95% ДИ 15,07-44,22], а штаммов *S. agalactiae* с 31,25% [95% ДИ 14,17-55,59] до 40,91% [95% ДИ 23,26-61,26]. Существенных изменений для других видов стрептококков выявлено не было (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Антибиотикорезистентность основных видов стрептококков, выделенных от пациентов отделения реанимации ГКБ № 67 2017-2022 гг.

Антибиотик	<i>S. agalactiae</i> % [95% ДИ]	<i>S. anginosus</i> % [95% ДИ]	<i>S. pneumoniae</i> % [95% ДИ]	<i>S. pyogenes</i> % [95% ДИ]
Пенициллин	0,0 [0,0-4,48] (n=82)	2,15 [0,59-7,51] (n=93)	10,64 [4,63-22,59] (n=47)	0,0 [0,0-4,637] (n=79)
Ампициллин	0,0 [0,0-11,7] (n=29)	2,17 [0,39-11,33] (n=46)	22,22 [6,323-54,74] (n=9)	0,0 [0,0-8,57] (n=41)
Хлорамфеникол	2,56% [0,45-13,18] (n=39)	–	16,0% [8,34-28,51] (n=50)	17,57% [10,56-27,77] (n=74)
Клиндамицин	40,24% [30,3-51,06] (n=82)	4,67% [2,012-10,47] (n=107)	29,27% [17,61-44,48] (n=41)	9,59% [4,72-18,49] (n=73)
Эритромицин	32,84% [22,79-44,74] (n=67)	–	35,29% [23,64-49,01] (n=51)	31,71% [22,65-42,4] (n=82)
Левифлоксацин	14,46% [8,47-23,59] (n=83)	–	4,0% [1,1-13,46] (n=50)	8,75% [4,3-16,98] (n=80)
Моксифлоксацин	14,63% [8,57-23,86] (n=82)	–	4,26% [1,18-14,25] (n=47)	14,86% [8,51-24,69] (n=74)
Тетрациклин	79,52% [69,63-86,8] (n=83)	–	20,0% [11,24-33,04] (n=50)	51,25% [40,49-61,89] (n=80)
Триметоприм-сульфаметоксазол	18,52% [8,18-36,7] (n=27)	–	26,0% [15,87-39,55] (n=50)	26,79% [16,96-39,59] (n=56)
Цефепим	–	8,33% [3,61-18,07] (n=60)	16,0% [6,4-34,65] (n=25)	–
Цефтриаксон	–	0,0 [0,0-10,15] (n=34)	0,0 [0,0-14,86] (n=22)	–
Цефотаксим	–	–	–	–
Цефуроксим	–	6,78% [2,67-16,17] (n=59)	24,0% [11,5-43,43] (n=25)	–

Примечание: ДИ – 95% доверительный интервал; n – общее число полученных результатов при тестировании стрептококков

Установлено, что в отношении *S. agalactiae* и *S. pyogenes* наиболее эффективными были антимикробные препараты из группы  $\beta$ -лактамов антибиотиков, где 100% протестированных штаммов были чувствительны к действию пенициллина и ампициллина. Наибольший уровень резистентности *S. agalactiae* проявлял к тетрациклину (79,52%), клиндамицину (40,24%) и эритромицину (32,84%). *S. pyogenes* был наиболее устойчив к действию тетрациклина (51,25%), эритромицина (31,71%) и триметоприм-сульфаметоксазола (26,79%).

Культуры *S. anginosus* были наиболее чувствительны к протестированным антимикробным препаратам. Наибольшую устойчивость проявляли к цефепиму (8 штаммов – 8,33%), цефуроксиму (4 штамма – 6,78%) и клиндамицину (5 штаммов – 4,67%). Кроме того, выделены единичные случаи устойчивости к пенициллину и ампициллину – 2,15% и 2,17% соответственно.

При анализе результатов чувствительности к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae* выявлена 100% чувствительность к цефтриаксону. Наибольший уровень резистентности у *S. pneumoniae* выявлен к эритромицину (18 штаммов – 35,29%), клиндамицину (12 штаммов – 29,27%), триметоприм-сульфаметоксазолу (13 штаммов – 26,0%) и цефуроксиму (6 штаммов – 24,0%). Между тем, выявлено 5 (10,64%) штаммов *S. pneumoniae* резистентных к пенициллину и 2 (22,22%) штамма к ампициллину.

В целом, пограничные значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) для стрептококков с множественной лекарственной устойчивостью значимо не отличались, однако, у *S. pyogenes* в реанимационном отделении пограничные значения МПК к тетрациклину, эритромицину и моксифлоксацину были выше, чем в отделении гнойной хирургии (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Характеристика антибиотикочувствительности у полирезистентных штаммов стрептококков выделенных от пациентов ГКБ №67 г. Москвы в 2017-2022 гг.

Отделение	Микроорганизм	Пограничные значения МПК, мг/л						
		ТЦ	ЭЦ	ХФК	КЦ	ЛФЦ	МФЦ	ТП-СМ
Гнойная хирургия	<i>S. pyogenes</i>	>4	>0,5	>8	>0,5	>4	>1	–
	<i>S. agalactiae</i>	>4	>0,5	>8	>0,5	>4	>4	
	<i>S. dysgalactiae</i>	>4	>0,5	>8	>0,5	>4	>2	
Колопроктология	<i>S. agalactiae</i>	>4	>0,5	>8	>0,5	>4	>4	–
Гинекология	<i>S. agalactiae</i>	>4	>0,5	>8	>0,5	>4	>1	–
Реанимация	<i>S. agalactiae</i>	>4	>0,5	–	>0,5	>8	>4	–
	<i>S. pneumoniae</i>	>8	>4	>8	>0,5	>8	>2	>2
	<i>S. pyogenes</i>	>8	>4	>8	>0,5	>2	>2	>10

Примечание: ТЦ – тетрациклин, ЭЦ – эритромицин, ХФК – хлорамфеникол, КЦ – клиндамицин, ЛФЦ – левофлоксацин, МФЦ – моксифлоксацин, ТП-СМ – триметоприм-сульфаметоксазол.

### Таким образом:

1. Обнаружена неодинаковая чувствительность к антибиотикам стрептококков одного и того же вида в различных отделениях. Так, резистентность *S. pyogenes* к тетрациклину варьирует в зависимости от отделения с 51,25% до 65,52%, к эритромицину от 31,71% до 42,05% и клиндамицину от 9,59% до 16,85%. Резистентность *S. agalactiae* к тетрациклину варьирует от 77,94% до 90,42%, к триметоприм-сульфаметоксазолу от 1,39% до 18,52% и к левофлоксацину от 7,2% до 14,46%. Резистентность изолятов *S. constellatus* к цефотаксиму варьирует от 0,95% до 8,33% и к цефепиму от 18,89% до 28,0%. Резистентность *S. anginosus* к клиндамицину варьирует от 2,04% до 11,36%, к цефепиму от 0,0% до 8,33% и к цефтаролину от 5,77% до 13,64%.

2. В отделении гнойной хирургии наибольшая доля полирезистентных штаммов обнаружена у *S. pyogenes* (35,92%) и *S. dysgalactiae* (23,53%).

В отделении реанимации выявлена значительная доля полирезистентных штаммов *S. agalactiae* (30,85%) и *S. pneumoniae* (26,87%). В отделениях гинекологии и колопроктологии наибольшая доля полирезистентных штаммов отмечена у *S. agalactiae* (21,02% и 21,01% соответственно).

3. Отмечается некоторое увеличение встречаемости полирезистентных штаммов *S. pyogenes* и *S. agalactiae* в реанимационном и гнойно-хирургическом отделениях.

4. Выявленные различия в антибиотикорезистентности стрептококков между отделениями могут объясняться комплексом факторов, среди которых основную роль, вероятно, играет использование антибиотиков. В хирургии и реанимации широко используются препараты широкого спектра действия, способствующие формированию устойчивых штаммов, тогда как в гинекологии применяются иные схемы терапии. Кроме того, особое значение имеет то, что в реанимационное отделение пациенты зачастую переводятся из других стационарных подразделений, где они могли получать антибиотикотерапию, что увеличивает вероятность заноса в реанимацию устойчивых штаммов и создает условия для их распространения. Дополнительным фактором может быть горизонтальный перенос генов резистентности в условиях высокой антибиотиконагрузки, а также разная иммунологическая нагрузка на пациентов, способствующая персистенции устойчивых штаммов у ослабленных больных. Для более детального изучения проблемы необходимо провести дополнительные исследования.

## ГЛАВА 5. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ХАРАКТЕРИСТИКА СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ОТДЕЛЕНИЯХ ГНОЙНОЙ ХИРУРГИИ, КОЛОПРОКТОЛОГИИ И РЕАНИМАЦИИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА г. МОСКВЫ

### 5.1. Распространенность и характеристика стрептококковой инфекции в гнойно-хирургическом отделении

За период с 2020 по 2022 гг. в отделении гнойной хирургии многопрофильной больницы было выявлено 235 случаев инфекций кожи и мягких тканей с выделением монокультур стрептококка. Наиболее частым проявлением инфекции были абсцессы – 88 (37,59%), флегмоны – 49 (21,03%), инфицированные раны – 24 (10,34%), гнойно-деструктивные артриты – 10 (4,14%), гангрены – 10 (4,14%) и трофические язвы – 7 (3,1%) (Рисунок 5.1).

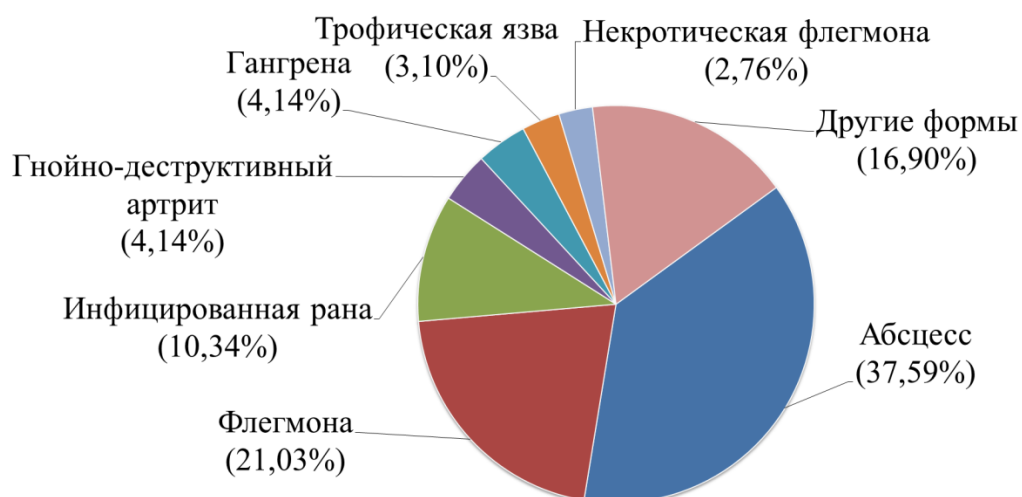


Рисунок 5.1 – Структура клинических форм при стрептококковых инфекциях мягких тканей в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №67 г. Москвы за период 2020-2022 гг.

По данным лабораторных исследований, в 98,7% случаев выделение возбудителя было зарегистрировано в 1–2 день госпитализации, что свидетельствует о его наличии у пациентов на момент поступления. В оставшихся

1,3% случаев можно заподозрить внутрибольничное инфицирование, основываясь на данных лабораторных исследований и критериях стандартного определения случая инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ).

Среди сопутствующих заболеваний были определены: гипертоническая болезнь (ГБ) – 21,45% (65 случаев), сахарный диабет (СД) – 19,8% (60 случаев), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 12,54% (38 случаев), анемия – 3,63% (11 случаев), гепатит – 4,97% (13 случаев) и ожирение – 2,97% (9 случаев).

Среди пациентов были выделены группы мужчин и женщин, соотношение которых составило 19:1. Медиана возраста мужчин составила 47 (IQR=20) лет, а для женщин – 42 (IQR=20).

В 152 (64,68%) случаях больные находились в стационаре до 7 дней, в 44 (18,72%) случаях – от 7 до 14 дней, в 16 (6,81%) случаях – от 14 до 21 дня, а в 23 (9,79%) случаях лечение пациентов было достаточно длительным (более 21 дня), чему чаще всего способствовали возраст и форма заболевания (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Факторы, влияющие на увеличение срока госпитализации пациентов гнойно-хирургического отделения ГКБ №67 г. Москвы за период 2020-2022 гг.

Показатели	Категории	Койко-день				P
		до 7 абс. (%) [95% ДИ]	7-14 абс.(%) [95% ДИ]	14-21 абс.(%) [95% ДИ]	> 21 абс.(%) [95% ДИ]	
Пол	Муж.	145 (65,0) [58,6-71,0]	43 (19,3) [14,6-25,0]	16 (7,2) [4,5-11,3]	19 (8,5) [5,5-12,9]	0,03161
	Жен.	7 (58,3) [31,6-80,7]	1 (8,3) [1,5-35,4]	0 (0,0) [0,0-24,3]	4 (33,3) [13,8-60,4]	
Возраст	18-44	88 (78,6) [70,1-85,2]	18 (16,1) [10,4-24,0]	3 (2,7) [0,9-7,6]	3 (2,7) [0,9-7,6]	0,00008 p18-44 – 44- 60 л. = 0,01561 p18-44 – 61- 75 л. = 0,00014 p18-44 – 76- 90 л. = 0,00006
	44-60	45 (57,0) [46,0-67,3]	18 (22,8) [14,9-33,2]	6 (7,6) [3,5-15,6]	10 (12,7) [7,0-21,8]	
	61-75	17 (45,9) [31,0-61,6]	7 (18,9) [9,5-34,2]	6 (16,2) [7,7-31,1]	7 (18,9) [9,5-34,2]	
	76-90	2 (28,6) [8,2-64,1]	1 (14,3) [2,6-51,3]	1 (14,3) [2,6-51,3]	3 (42,9) [15,8-75,0]	

Продолжение Таблицы 5.1

Форма заболева ния	Неинвазивна я	143 (70,4) [63,8-76,3]	39 (19,2) [14,4-25,2]	13 (6,4) [3,8-10,7]	8 (3,9) [2,0-7,6]	<0,00001
	Инвазивная	9 (28,1) [15,6-45,4]	5 (15,6) [6,9-31,8]	3 (9,4) [3,2-24,2]	15 (46,9) [30,9-63,6]	

Среди монокультур стрептококков, выделенных у пациентов в гнойно-хирургическом отделении, преобладали *S. pyogenes* (40,78%, 104 изолята), *S. agalactiae* (22,75%, 58 изолятов), *S. anginosus* (13,33%, 34 изолята), *S. constellatus* (6,27%, 16 изолятов), *S. intermedius* (5,1%, 13 изолятов), *S. oralis* (5,1%, 13 изолятов) (Рисунок 5.2).

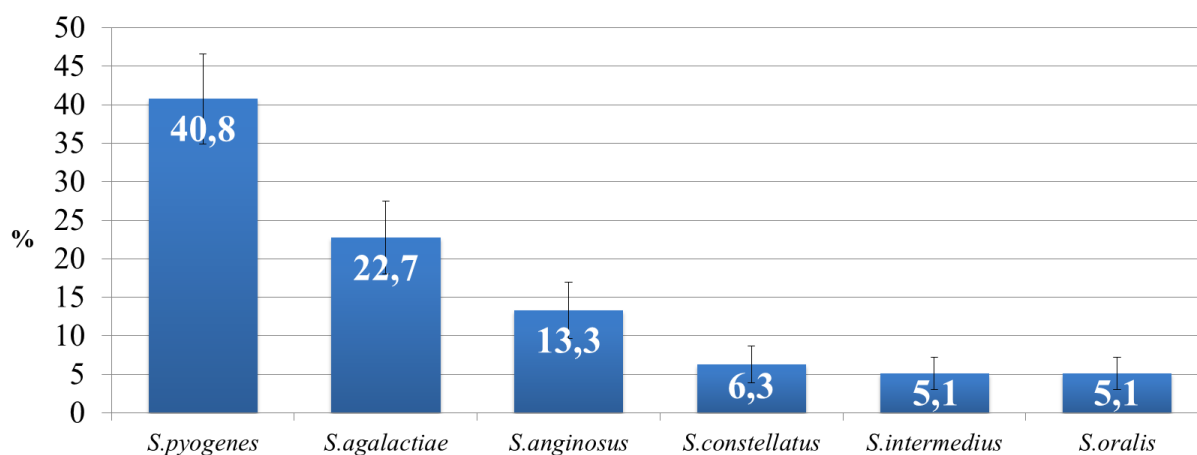


Рисунок 5.2 – Структура различных видов стрептококков, выделенных при инфекции мягких тканей в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №67 г. Москвы в 2020-2022 гг. (%)

В 8,39% (19 случаев) было выделено сочетание 2-х видов стрептококков, среди которых наиболее частыми сочетаниями являются: *S. constellatus/S. anginosus*, *S. oralis/S. anginosus* и *S. oralis/S. agalactiae*.

Чаще стрептококки выделялись из раневого отделяемого – 92,34% [95% ДИ 88,22-95,1]. В 11 (4,68%) [95% ДИ 2,63-8,18] случаях стрептококки были выделены из крови. Удельный вес прочего биоматериала (пунктат тканей, отделяемое дренажей и др.) был незначительным (3,0%).

Всего за исследуемый период времени в отделении гнойной хирургии ГКБ №67 было выявлено 32 (13,62%) случая инвазивной инфекции мягких тканей

с выделением монокультур стрептококка. Установление случая инвазивной инфекции основывалось на критериях, предложенных Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) [271]. Из них 16 были связаны с монокультурами *S. agalactiae* (50,0%), 9 случаев с *S. pyogenes* (28,13%), 2 – с *S. constellatus* (6,25%), 2 – с *S. oralis* (6,25%) и 1 случай с *S. mitis* (3,13%) (Рисунок 5.3). В двух случаях (6,25%) инвазивная форма инфекции была вызвана сочетаниями 2-х видов: *S. oralis/S. agalactiae* и *S. oralis/S. anginosus*.

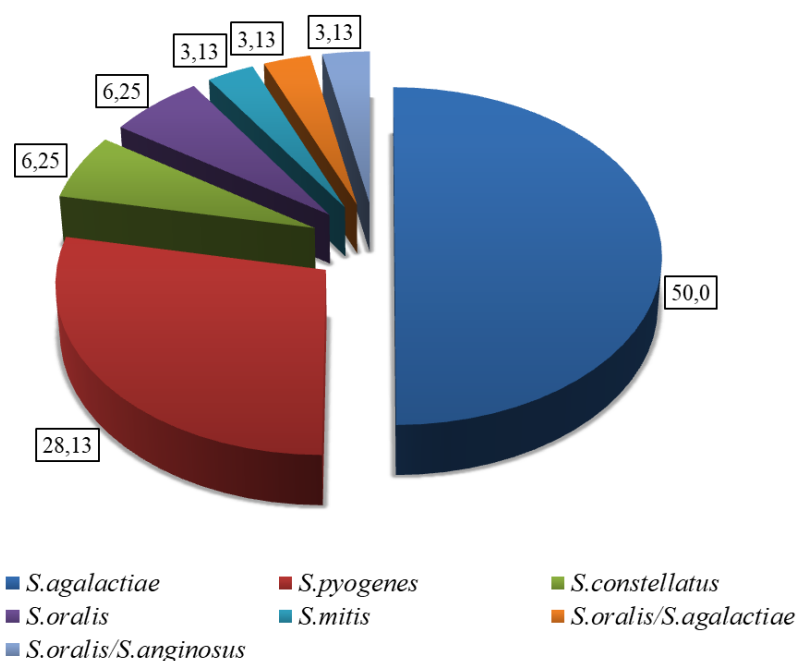


Рисунок 5.3 – Структура различных видов стрептококков, выделенных при инвазивной инфекции мягких тканей в отделении гнойной хирургии в ГКБ №67 г. Москвы в 2020-2022 гг. (%)

Наиболее распространенными клиническими формами при инвазивной инфекции были флегмоны (27,69%) [95% ДИ 18,29-39,58], гнойно-деструктивные артриты (16,92%) [95% ДИ 9,72-27,82], глубокие абсцессы (15,38%) [95% ДИ 8,58-26,05], некротические раны (6,15%) [95% ДИ 2,42-14,8], некротические целлюлиты (4,62) [95% ДИ 1,58-12,7], гнойные бурситы (4,62%) [95% ДИ 1,58-12,7], остеомиелиты (4,62%) [95% ДИ 1,58-12,7] и некротические фасцииты (3,08%) [95% ДИ 0,85-10,54]. Из 32 случаев ИСИ было выявлено 2 случая смерти. В обоих случаях это были лица мужского пола. Возраст одного из них был равен

48 годам, у которого были определены такие сопутствующие заболевания, как гепатит, цирроз, анемия и тромбоцитопения. Возраст второго пациента был равен 34 годам, сопутствующих заболеваний определено не было. Заболевание и в первом и во втором случае осложнялось сепсисом и полиорганной недостаточностью. В обоих случаях у пациентов выделился *S. agalactiae*.

Среди выявленных случаев ИСИ наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были СД (28,81%), ИБС (22,03%), анемия (8,47%) и воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ВЗЖКТ) (6,78%). В половозрастной структуре преобладали пациенты мужского пола (87,5%). Средний возраст пациентов был равен 55 ( $\pm 14$ ) годам.

Доля инвазивных форм в группе женщин равна 33,3%, а в группе мужчин 12,55% ( $\chi^2=4,18$ ,  $p=0,04092$ ) (Рисунок 5.4).

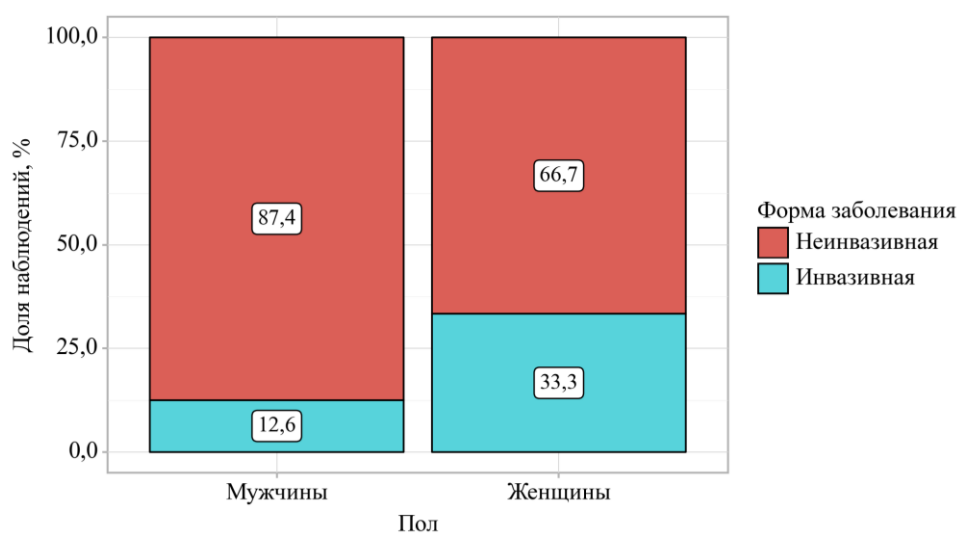


Рисунок 5.4 – Удельный вес ИСИ в группах мужчин и женщин, госпитализированных в гнойно-хирургическое отделение ГКБ №67 г. Москвы за период 2020-2022 гг.

Шанс развития инвазивной формы у женщин был выше в 3,48 раза, по сравнению с мужчинами, различия шансов не были статистически значимыми [95% ДИ 0,984-12,324].

Для оценки вероятности развития инвазивной формы инфекции в зависимости от возраста был проведен ROC-анализ с определением площади

под кривой, которая составила  $0,67 \pm 0,06$  [95% ДИ 0,56-0,78]. Полученная модель была статистически значимой ( $p=0,00181$ ) (Рисунок 5.5 и Рисунок 5.6).

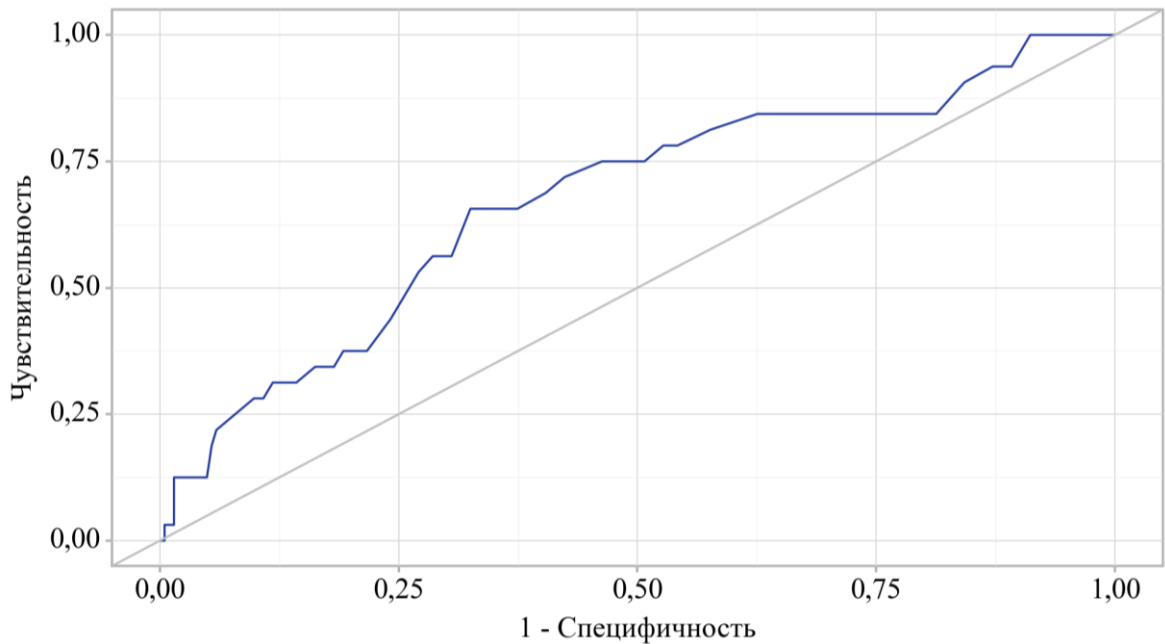


Рисунок 5.5 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития инвазивной формы заболевания от возраста пациентов, госпитализированных в гнойно-хирургическое отделение ГКБ №67 г. Москвы за период 2020-2022 гг.

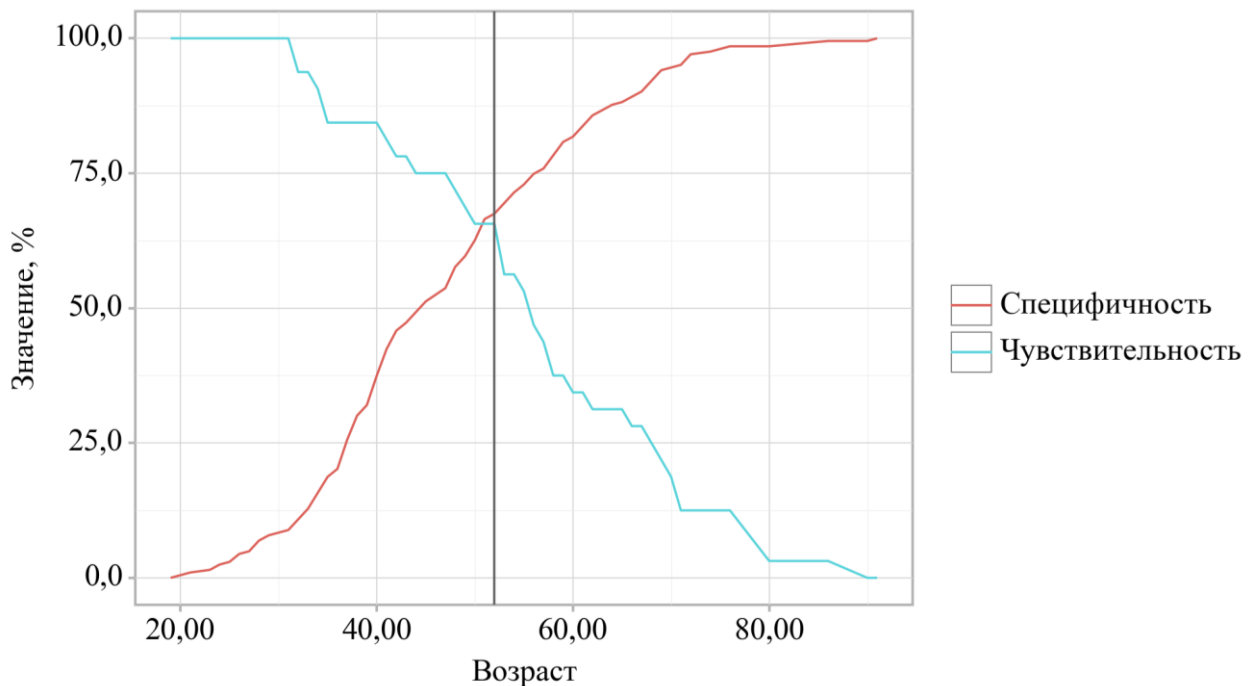


Рисунок 5.6 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений возраста пациентов, госпитализированных в гнойно-хирургическое отделение ГКБ №67 г. Москвы за период 2020-2022 гг.

Пороговое значение возраста в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 52 года, в соответствии с чем, развитие инвазивной формы инфекции прогнозировалось у пациентов в возрасте 52 года и старше. Чувствительность и специфичность модели составили 65,6% и 67,5% соответственно.

Анализ факторов, связанных с риском возникновения инвазивной стрептококковой инфекции, представлен в таблицах 5.2 и 5.3 и рисунках 5.7 и 5.8.

Таблица 5.2 – Сопутствующие заболевания, связанные с риском возникновения инвазивной формы стрептококковой инфекции пациентов, госпитализированных в гнойно-хирургическое отделение ГKB №67 г. Москвы за период 2020-2022 гг.

Признак	OR (95% ДИ)	p
СД	4,22 [1,95-9,12]	0,00012
ГБ	2,70 [1,26-5,80]	0,00893
ИБС	4,87 [2,15-11,06]	0,00005
ВЗЖКТ	14,36 [2,51-82,03]	0,00355
Гепатит	3,08 [0,89-10,67]	0,06357
ЗНО	2,15 [0,22-21,33]	0,44544
Ожирение	1,87 [0,37-9,41]	0,35286

В соответствии с представленной таблицей, сопутствующими заболеваниями, наиболее тесно связанными с инвазивной формой инфекции, были СД (OR=4,2), ГБ (OR=2,7), ИБС (OR=4,8) и воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ВЗЖКТ) (OR=14,3). Другие факторы, такие как наличие гепатита, злокачественные новообразования (ЗНО), ожирение не показали статистически значимых результатов. Логистическая регрессия подтвердила статистически значимое влияние СД, ИБС и ВЗЖКТ на развитие инвазивной формы стрептококковой инфекции (aOR=3,47, aOR=4,12 и aOR=19,49

соответственно) (Рисунок 5.7). Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений, наблюдаемых при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов, является статистически значимой ( $p=0,00002$ ). Псевдо- $R^2$  Найджелкерка составил 24,7%.

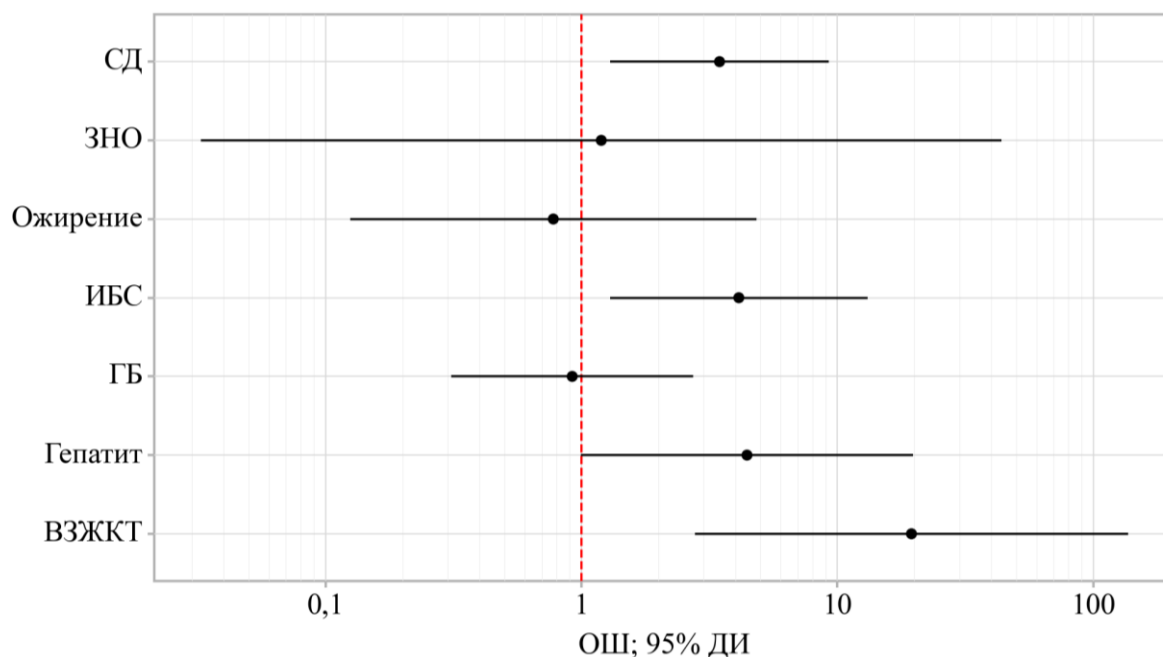


Рисунок 5.7 – Логистическая регрессия факторов (сопутствующие заболевания), увеличивающих риск развития инвазивной формы инфекции пациентов, госпитализированных в гнойно-хирургическое отделение ГКБ №67 г. Москвы за период 2020-2022 гг.

Таблица 5.3 – Виды стрептококков, связанные с риском возникновения инвазивной формы стрептококковой инфекции пациентов, госпитализированных в гнойно-хирургическое отделение ГКБ №67 г. Москвы за период 2020-2022 гг.

Признак	OR (95% ДИ)	p
<i>S. pyogenes</i>	0,45 [0,20-1,01]	0,04809
<i>S. agalactiae</i>	4,48 [2,07-9,71]	0,00006
<i>S. anginosus</i>	0,17 [0,02-1,26]	0,04970
<i>S. constellatus</i>	0,90 [0,20-4,16]	0,89265
<i>S. oralis</i>	3,08 [0,89-10,67]	0,06357

При оценке формы заболевания в зависимости от выделения различных видов стрептококков, было установлено, что шансы инвазивной формы в группе наличия *S. agalactiae* были выше в 4,48 раза, по сравнению с группой отсутствия *S. agalactiae*, различия шансов были статистически значимыми (OR=4,48 [95% ДИ 2,07-9,71]). Для *S. pyogenes*, *S. anginosus*, *S. constellatus* и *S. oralis* различия шансов не были статистически значимыми. Логистическая регрессия подтвердила статистически значимое влияние *S. agalactiae* на развитие инвазивной формы инфекции (aOR=4,2 [95% ДИ 1,2-14,7]) (Рисунок 5.8). Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений, наблюдаемых при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов, является статистически значимой ( $p = 0,00114$ ). Псевдо- $R^2$  Найджелкерка составил 15,0%.

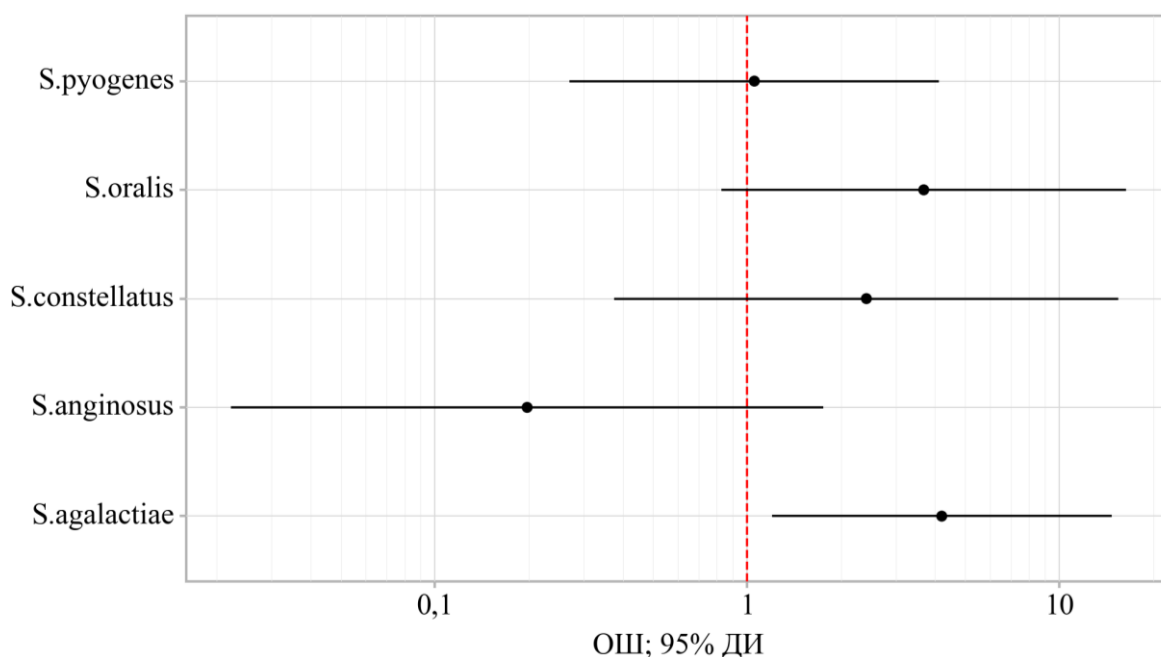


Рисунок 5.8 – Логистическая регрессия факторов (стрептококки различных видов), увеличивающих риск развития инвазивной формы инфекции пациентов, госпитализированных в гнойно-хирургическое отделение ГКБ №67 г. Москвы за период 2020-2022 гг.

Таким образом, за период с 2020-2022 гг. в гнойно-хирургическом отделении было выявлено 235 случаев инфекции кожи и мягких тканей, этиологически связанных с монокультурами стрептококков. Наиболее

распространенными клиническими формами были абсцессы, флегмоны и инфицированные раны. Среди пациентов преобладали лица мужского пола, медианный возраст которых составил 47 лет, а для женщин 42 года.

Ведущими видами стрептококков при ИКМТ стали *S. pyogenes* и *S. agalactiae*, тогда как другие виды (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*, *S. oralis*) встречались реже.

Инвазивная форма инфекции зарегистрирована у 32 (13,62%) пациентов, причем 50,0% из них связана с *S. agalactiae*, что согласуется с современными исследованиями, указывающую на роль СГВ не только в качестве возбудителя неонатальных инфекций, но и в качестве возбудителей гнойно-септических заболеваний. Зафиксировано два летальных исхода у лиц мужского пола с осложнениями в виде сепсиса и полиорганной недостаточности с выделением *S. agalactiae*.

Установленная связь развития инвазивной формы инфекции с возрастом старше 52 лет, женским полом и коморбидной патологией (СД, ИБС, ВЗЖКТ) отражает общемировые тенденции. Особого внимания заслуживает выявленная ассоциация ВЗЖКТ и ИСИ (OR=14,3), что может быть связано с нарушением барьерной функции кишечника и бактериальной транслокацией.

## **5.2. Распространенность и характеристика стрептококковой инфекции в отделении колопроктологии**

За период с 2020 по 2022 гг. в отделении колопроктологии многопрофильного стационара было выявлено 226 случаев инфекций кожи и мягких тканей с выделением монокультур стрептококка. Наиболее частым проявлением инфекции были абсцессы эпителиально-копчикового хода – 108 (47,78%) [95% ДИ 41,1-54,5], острые парапроктиты – 62 (27,43%) [95% ДИ 21,7-33,7] и острые гнойные парапроктиты – 56 (24,77%) [95% ДИ 19,3-30,9] (Рисунок 5.9).

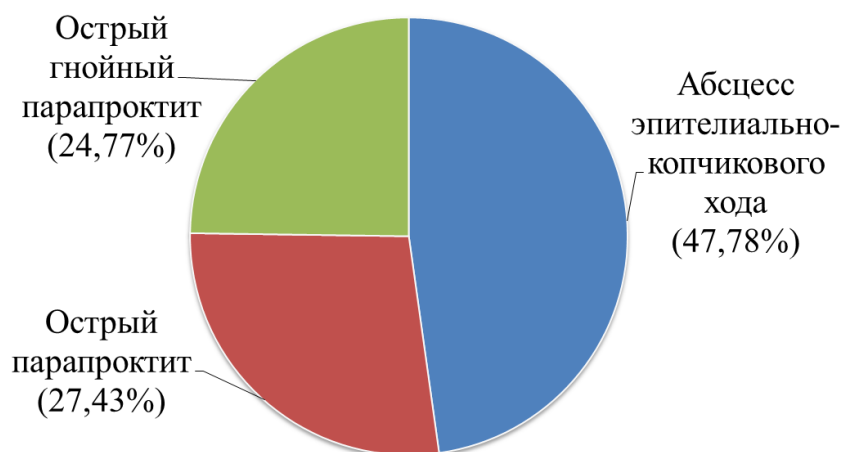


Рисунок 5.9 – Структура клинических форм при инфекциях мягких тканей в отделении колопроктологии ГКБ №67 г. Москвы за период 2020-2022 гг.

По данным лабораторных исследований, в 100,0% случаев выделение возбудителя было зарегистрировано в 1–2 день госпитализации, что свидетельствует о его наличии у пациентов на момент поступления.

В 194 случаях (85,8%) [95% ДИ 80,6-90,1] у пациентов не было выявлено сопутствующих заболеваний, тогда как у 32 пациентов (14,2%) [95% ДИ 9,9-19,4] диагностировались сопутствующие патологические состояния. В 14 (6,2%) [95% ДИ 3,4-10,2] случаях у пациентов был выявлен сахарный диабет, в 8 (3,5%) [95% ДИ 1,5-6,9] случаях было выявлено сочетание сахарного диабета и иного сопутствующего заболевания, а на долю иных сопутствующих заболеваний приходится 10 (4,4%) [95% ДИ 2,1-8,0] случаев.

Среди пациентов были выделены группы мужчин и женщин, соотношение которых составило 6:1. Медиана возраста мужчин составила 35 (IQR=17) лет, а для женщин – 36 (IQR=24).

В 76 (33,6%) [95% ДИ 27,5-40,2] случаях больные находились в стационаре до 3 дней, в 142 (62,8%) [95% ДИ 56,2-69,1] случаях – от 3 до 7 дней и в 8 (3,5%) [95% ДИ 1,5-6,9] случаях – от 7 до 10 дней. Увеличение сроков госпитализации наиболее тесно связано с возрастом пациентов ( $p = 0,007$ ) и наличием у пациентов острого гнойного парапроктита ( $p < 0,001$ ) (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Количество койко-дней проведенных в стационаре в зависимости от возраста пациентов у пациентов отделения колопроктологии ГКБ №67 2020-2022гг.

Показатель	Категории	Возраст			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Койко-дни	От 1 до 3 дней	34,5	30,0- 40,0	76	0,007 p от 7 до 10 – от 1 до 3 = 0,005 p от 7 до 10 – от 3 до 7 = 0,007
	От 3 до 7 дней	35,0	24,0-46,0	142	
	От 7 до 10 дней	53,5	50,0-55,2	8	
Основной диагноз	Острый гнойный парапроктит	5,0	4,8-6,0	56	<0,001 p острый парапроктит – острый гнойный парапроктит = 0,021 p абсцесс эпителиально-копчикового хода – острый гнойный парапроктит <0,001 p абсцесс эпителиально-копчикового хода – острый парапроктит = 0,049
	Острый парапроктит	4,0	3,0-5,0	62	
	Абсцесс эпителиально-копчикового хода	4,0	3,0-5,0	108	

Среди монокультур стрептококков, выделяющихся у пациентов в отделении колопроктологии, преобладали *S. anginosus* (23,89%; 54 изолятов), *S. constellatus* (21,24%; 48 изолята), *S. agalactiae* (18,58%; 42 изолят), *S. pyogenes* (12,39%; 28 изолятов) и *S. intermedius* (9,73%; 22 изолятов) (Рисунок 5.10).

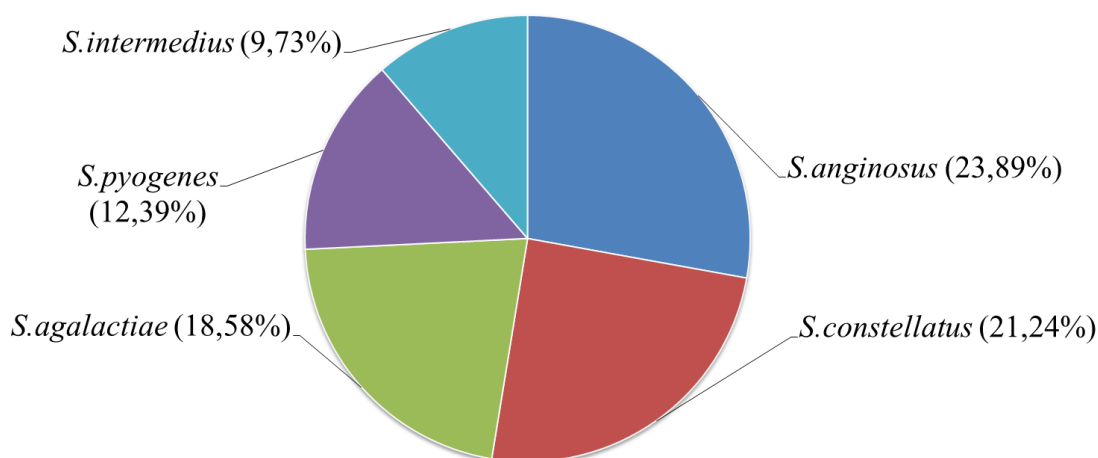


Рисунок 5.10 – Структура различных видов стрептококков, выделенных при инфекции мягких тканей в отделении колопроктологии ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022гг.

В 11 случаях (9,73%) были выделены сочетания 2-х видов стрептококков, среди которых наиболее частыми сочетаниями являются: *S. agalactiae/S. anginosus* (4,42%), *S. constellatus/S. anginosus* (1,77%), *S. constellatus/S. agalactiae* (1,77%). Так же встречаются единичные случаи сочетания *S. constellatus/S. oralis* (0,88%) и *S. oralis/S. agalactiae* (0,88%).

Для определения вероятности развития различных клинических форм инфекции была разработана прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии. Так, такие предикторы, как *S. anginosus* и *S. constellatus* имели обратную связь с вероятностью развития острого гнойного парапроктита (аOR=0,42 и аOR=0,31 соответственно) (Таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Характеристики связи предикторов модели с шансами развития острого гнойного парапроктита у пациентов отделения колопроктологии ГKB №67 2020-2022гг.

Предикторы	Нескорректированные		Скорректированные	
	COR [95% ДИ]	p	AOR [95% ДИ]	p
<i>S. anginosus</i>	0,56 [0,27-1,13]	0,106	0,42 [0,20-0,88]	0,021
<i>S. constellatus</i>	0,40 [0,18-0,91]	0,028	0,31 [0,14-0,73]	0,007

Выделение у пациентов *S. agalactiae* увеличивало шанс развития острого парапроктита в 1,96 раза (аOR=1,96 [95% ДИ 1,03-3,70], p=0,039) и уменьшало шанс развития абсцесса эпителиально-копчикового хода в 2,7 раза (аOR=0,38). Выделение *S. constellatus* увеличивало шанс развития абсцесса эпителиально-копчикового хода в 2,14 раза (аOR=2,14) (Таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Характеристики связи предикторов модели с шансами развития абсцесса эпителиально-копчикового хода у пациентов отделения колопроктологии ГKB №67 2020-2022гг.

Предикторы	Нескорректированные		Скорректированные	
	COR [95% ДИ]	p	AOR [95% ДИ]	p
<i>S. agalactiae</i>	0,32 [0,16-0,60]	0,001	0,38 [0,19-0,73]	0,004

Продолжение Таблицы 5.6

<i>S. constellatus</i>	2,66 [1,43-4,96]	0,002	2,14 [1,12-4,06]	0,021
------------------------	------------------	-------	------------------	-------

Таким образом, среди 226 случаев инфекции кожи и мягких тканей с выделением стрептококков в монокультуре в отделении колопроктологии абсцессы эпителиально-копчикового хода и парапроктиты составили основную долю случаев. При этом острые гнойные парапроктиты ассоциировались с более длительной госпитализацией.

Установлено, что *S. anginosus* и *S. constellatus* имели обратную связь с вероятностью развития острого гнойного парапроктита (aOR=0,42 и aOR=0,31 соответственно). *S. agalactiae* увеличивал шанс острого парапроктита в 1,96 раз (aOR=1,96), но снижал шанс абсцесса эпителиально-копчикового хода (aOR=0,38), тогда как *S. constellatus* повышал шанс его развития в 2,14 раза (aOR=2,14).

### **5.3. Распространенность и характеристика стрептококковой инфекции в отделении реанимации**

В хирургической практике стрептококки традиционно рассматриваются как патогены, способные вызывать гнойно-воспалительные заболевания. В реанимационном отделении, в отличие от хирургических отделений, стрептококки чаще выступают как инвазивные агенты, что приводит к более тяжелому течению болезни, развитию различных осложнений и тем самым к увеличению сроков госпитализации.

Так, в реанимационном отделении многопрофильного стационара за период с 2020 по 2022 гг. был выявлен 91 случай инвазивной стрептококковой инфекции, развившейся на фоне первичных заболеваний, наиболее распространенными из которых были перитониты – 44 (48,35%), острые кишечные непроходимости (ОКН) – 10 (10,99%), желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) – 7 (7,69%),

флегмоны – 5 (5,49%) и другие клинические формы – 27 (27,47%) (Рисунок 5.11). Установление случая инвазивной инфекции основывалось на критериях, предложенных Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) [271].

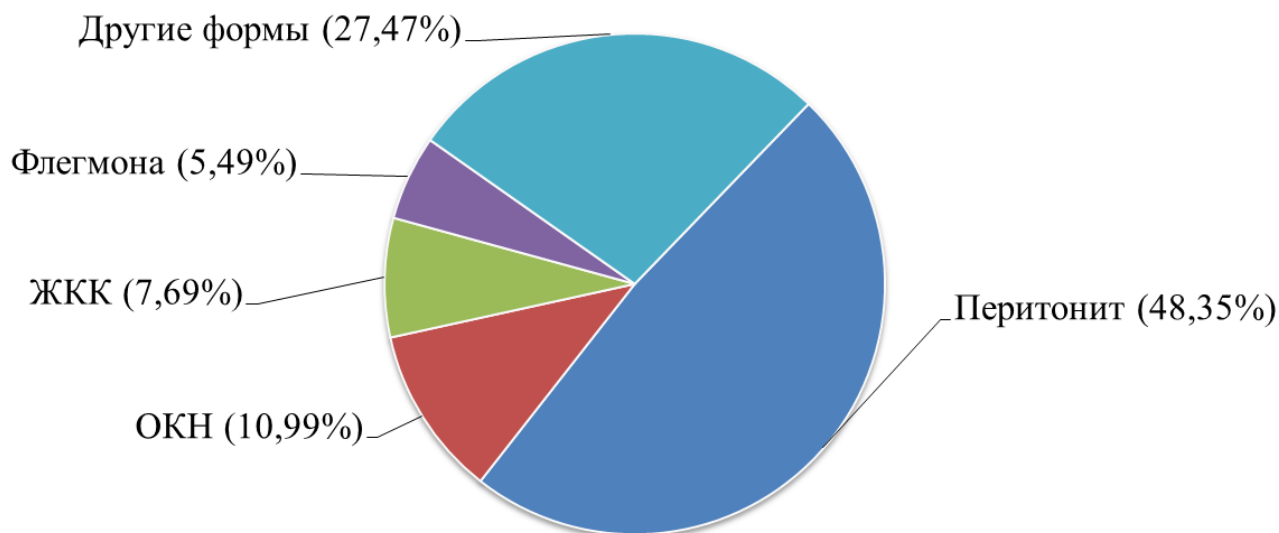


Рисунок 5.11 – Структура первичных диагнозов, ассоциированных с последующим развитием инвазивной стрептококковой инфекции в реанимационном отделении ГКБ №67 г. Москвы за период 2020-2022 гг.

В 64 случаях (70,33%) пациенты были госпитализированы непосредственно в отделение реанимации, тогда как в остальных 27 случаях (29,67%) их перевод осуществлялся из различных отделений многопрофильного стационара.

По данным лабораторных исследований, в 90,11% случаев выделение возбудителя было зарегистрировано в 1-2 день госпитализации, что свидетельствует о его наличии у пациентов на момент поступления. В оставшихся 9,89% случаев можно заподозрить внутрибольничное инфицирование, основываясь на данных лабораторных исследований и критериях стандартного определения случая инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ).

Спектр стрептококков, выделяющихся в монокультуре, состоял из 18 различных видов, преобладающими из которых являются *S. pyogenes* (23,08%, 21 изолят), *S. constellatus* – (13,19%, 12 изолятов), *S. agalactiae* – (10,99%,

10 изолятов), *S. oralis* – (8,79%, 8 изолятов), *S. anginosus* – (7,69%, 7 изолятов) и *S. pneumoniae* – (7,69 %, 7 изолятов). Стоит отметить, что выделялись так же и единичные случаи сочетания различных видов стрептококков (8,79%) – *S. constellatus/S. oralis/S. vestibular*, *S. constellatus/S. oralis*, *S. constellatus/S. agalactiae/S. oralis/S. anginosus*, *S. constellatus/S. anginosus*, *S. oralis/S. mitis*, *S. agalactiae/S. lutetiensis*, *S. anginosus/S. gordonii*, *S. oralis/S. pneumoniae/S. vestibularis*.

Чаще стрептококки выделялись из крови (72,52%), отделяемого дренажа брюшной полости (16,48%), раневого отделяемого мягких тканей (5,49%) и иного биологического материала (5,49%) (Таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Удельный вес стрептококков, выделенных из различного биоматериала пациентов отделения реанимации ГКБ №67 г. Москвы 2020-2022гг.

Биоматериал	Абс.	%	95% ДИ
Кровь	66	72,52	62,59-80,64
Отделяемое дренажа брюшной полости	15	16,48	10,25-25,43
Раневое отделяемое мягких тканей	5	5,49	2,37-12,22
Иной биоматериал	5	5,49	2,37-12,22

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто были определены: ГБ – 19,91% (43 случая), ИБС – 17,13% (37 случая), СД – 9,72% (21 случай), ЗНО – 7,87% (17 случаев), дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – 6,94% (15 случаев), пневмония – 5,09% (11 случаев), анемия – 4,63% (10 случаев), ВЗЖКТ – 4,63% (10 случаев) и иные сопутствующие заболевания – 24,07% (52 случая) (Рисунок 5.12).

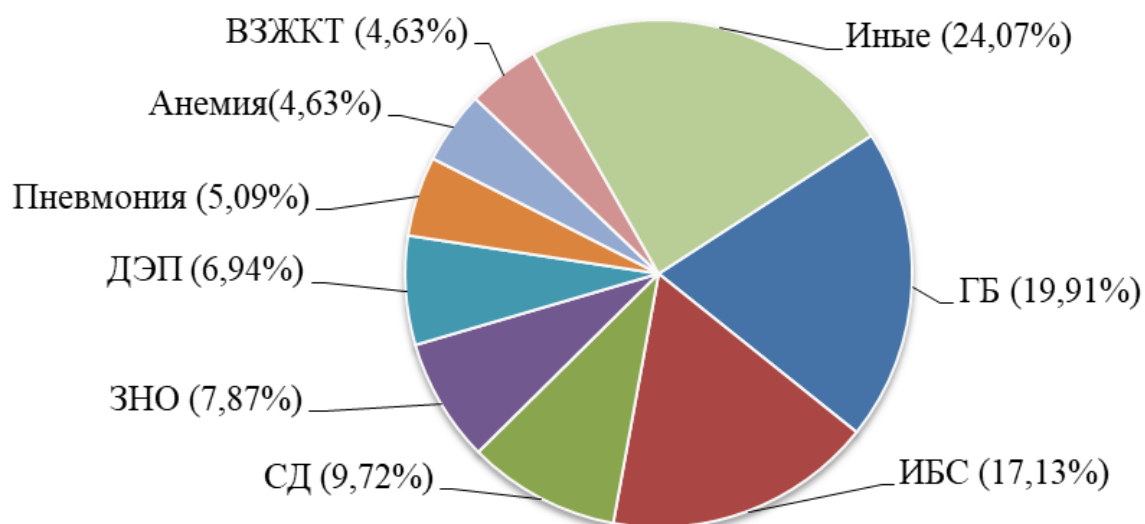


Рисунок 5.12 – Удельный вес сопутствующих заболеваний при инвазивной стрептококковой инфекции в реанимационном отделении ГKB №67 г. Москвы за период 2020-2022 гг.

Осложнения развились у 62 (68,13% [95% ДИ 57,99-76,80]) пациентов реанимационного отделения. Наиболее частым осложнением инвазивной стрептококковой инфекции являлся сепсис (31,88%), полиорганная недостаточность (ПОН) (28,75%), отек легких и мозга (22,50%) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (9,38%). Удельный вес иных осложнений был незначительный и составил 7,49%. В 29 (31,87%) из 91 случая не было выявлено осложнений заболевания.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития осложнений в зависимости от вида стрептококка и наличия различных сопутствующих заболеваний в анамнезе методом бинарной логистической регрессии. Обнаружена обратная связь между *S. oralis* и *S. anginosus* с вероятностью развития осложнений (aOR=0,20 [95% ДИ 0,06-0,71], p=0,013 и aOR=0,23 [95% ДИ 0,06-0,91], p=0,036 соответственно). Для других видов стрептококков не было получено статистически значимых результатов. Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p=0,006). Псевдо-R<sup>2</sup> Найджелкерка составил 14,9%. При наличии ИБС в анамнезе шанс

развития осложнений увеличивался в 4,7 раз (aOR=4,71 [95% ДИ 1,47-15,09], p=0,009). Псевдо-R<sup>2</sup> Найджелкерка составил 20,4%.

Среди пациентов были выделены группы мужчин и женщин, соотношение которых составило 1:1. Возрастная медиана мужчин составила 60 (IQR=23) лет, а для женщин – 70 (IQR=27,5) (p<0,001). Средний возраст всех пациентов равен 60,8±16,2 [95% ДИ 57,4-64,2].

В 41 (45,1% [95% ДИ 34,6-55,8]) случае больные находились в стационаре до 7 дней, в 20 (22,0% [95% ДИ 14,0-31,9]) случаях – от 7 до 14 дней, в 18 (19,8% [95% ДИ 12,2-29,4]) случаях – от 14 до 21 дня, а в 12 (13,2% [95% ДИ 7,0-21,9]) случаях лечение пациентов было достаточно длительным (более 21 дня).

Исходом инвазивной формы инфекции в реанимационном отделении было в 47 (51,65% [95% ДИ 41,52-61,64]) случаях – улучшение с переводом в профильное отделение и в 44 (48,35% [95% ДИ 38,36-58,48]) случаях – смерть. Случаи смерти наблюдались как в группе мужчин (40,4%), так и в группе женщин (56,8%), однако статистически значимой разницы выявлено не было ( $\chi^2=2,445$ , p=0,118). Средний возраст всех пациентов с летальным исходом был равен 63,8 (17,2) годам, вместе с тем, случаи смерти наблюдались во всех возрастных группах.

В 12 (27,27%) из 44 случаев смерти, был выделен *S. pyogenes*, в 5 (11,36%) случаях – *S. pneumoniae*, в 5 (11,36%) случаях – *S. constellatus*, в 4 (9,09%) случаях – *S. agalactiae*, в 3 (6,82%) случаях – *S. anginosus* и в 3 (6,82%) случаях – *S. oralis*. В 9 (20,45%) случаях выявлялись иные виды стрептококков. Кроме того, в трех случаях выделялись сочетания нескольких видов стрептококков – *S. agalactiae/S. lutetiensis*, *S. anginosus/S. gordonii* и *S. vestibularis/S. oralis/S. pneumoniae* (Рисунок 5.13).

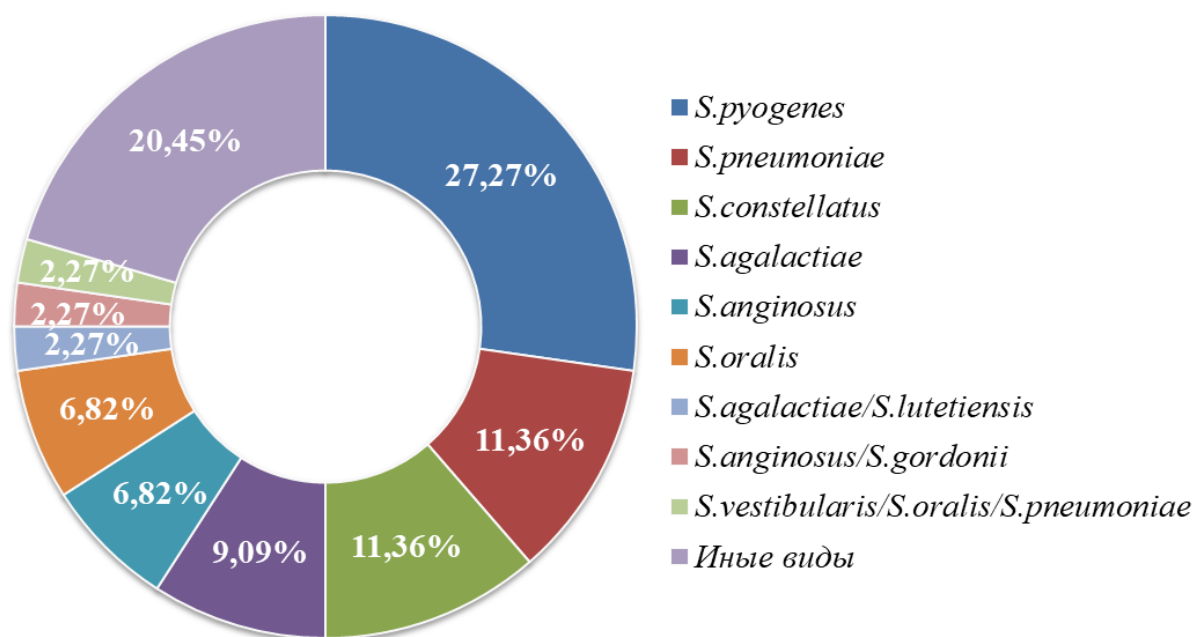
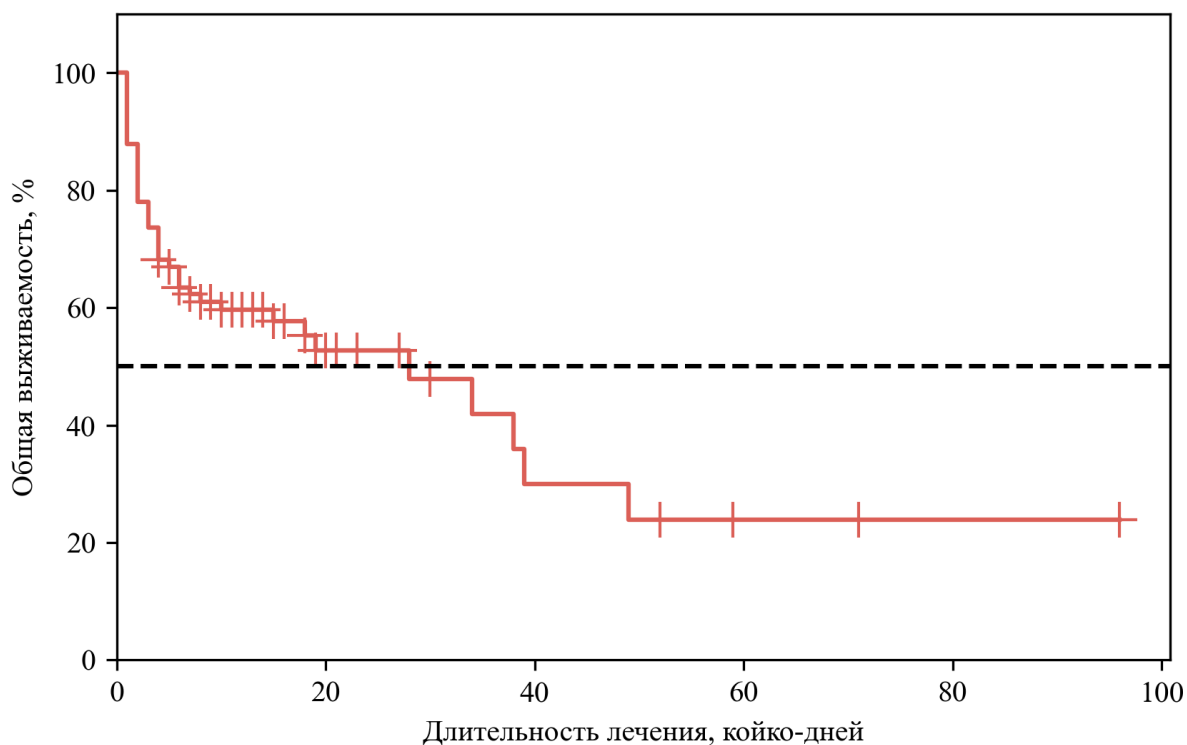


Рисунок 5.13 – Структура различных видов стрептококков, выделенных в случае смерти при инвазивной форме стрептококковой инфекции от пациентов реанимационного отделения ГКБ№67 2020-2022 гг.

Смерть пациентов при ИСИ наступала чаще на 3 день лечения ( $Me=3$  [IQR=4,5]), что согласуется с данными литературы, свидетельствующих о скоротечности процесса инвазивной стрептококковой инфекции. При выписке с результатом лечения «Улучшение» медианное время длительности лечения составило 14 (IQR=11) дней ( $p<0,001$ ).

Для оценки временной динамики наступления летального исхода и определения факторов, влияющих на сроки развития летального исхода, был проведен анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера (Рисунок 5.14-5.15).



Наблюдений	91	18	5	2	1	0
Цензурировано	0	34	43	45	46	47
Событий	0	39	43	44	44	44

Рисунок 5.14 – Кривая общей выживаемости пациентов реанимационного отделения ГКБ №67 2020-2022 гг.

Анализ показал, что медиана срока дожития составила 28 койко-дней от начала наблюдения [95% ДИ 10-39]. 75-й перцентиль срока дожития составил 3 койко-дней от начала наблюдения [95% ДИ 2-6]. 25-й перцентиль срока дожития составил 49 койко-дней от начала наблюдения [95% ДИ 38-∞].

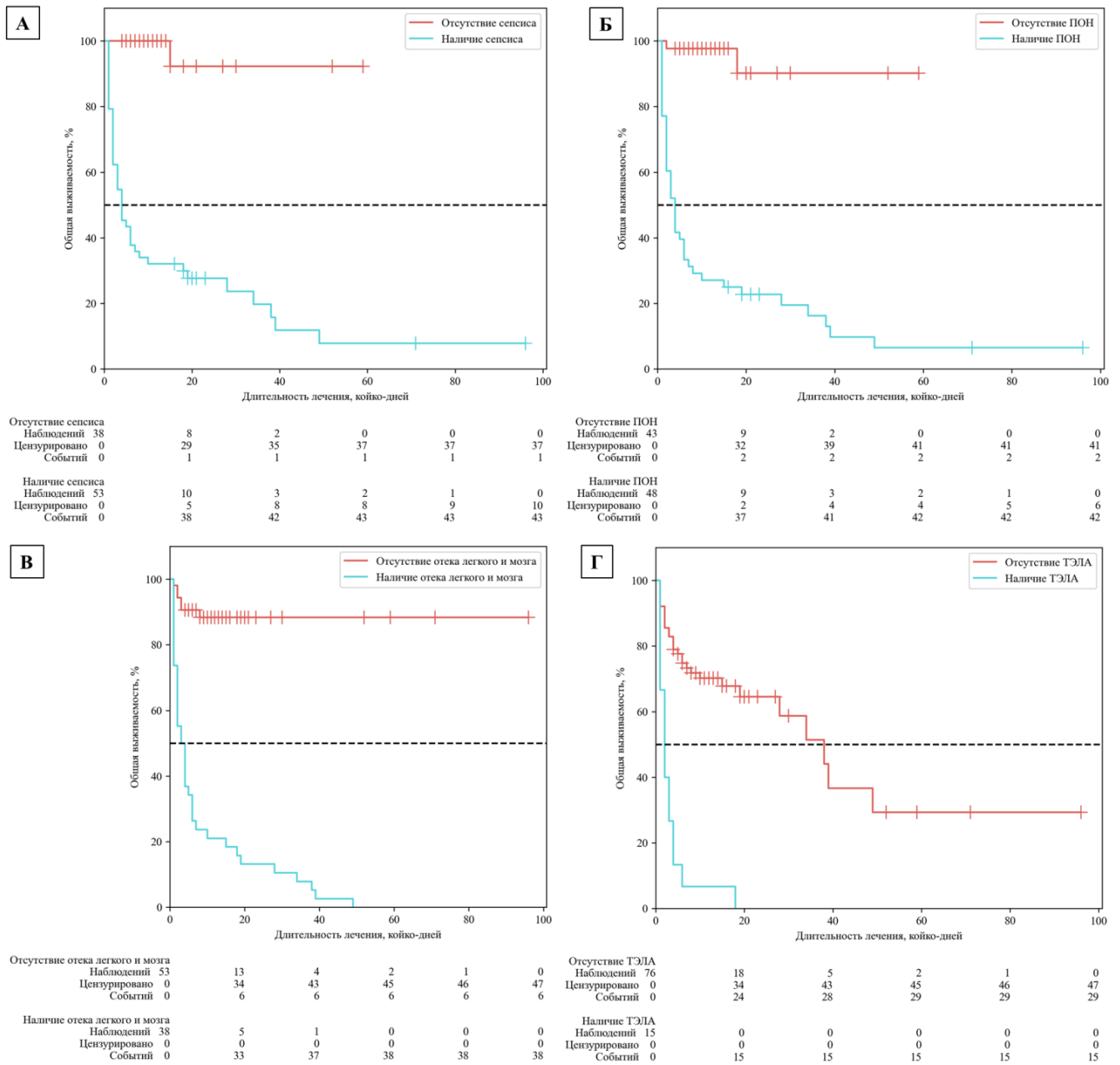


Рисунок 5.15 – Кривая общей выживаемости пациентов в реанимационном отделении в ГКБ №67 2020-2022 гг. в зависимости от: А – сепсиса; Б – ПОН; В – отека легкого и головного мозга; Г – ТЭЛА

Согласно рисунку 5.15, для групп без осложнений (сепсис, ПОН, отек легких и мозга) медиана срока дожития не была достигнута, что свидетельствует о более благоприятном течении заболевания. Тогда как медиана срока дожития в группе отсутствия ТЭЛА составила 38 койко-дней от начала наблюдения [95% ДИ 28-∞]. Между тем, наличие любого из исследуемых осложнений приводило к резкому сокращению медианы выживаемости и составила 4 койко-дня при

сепсисе [95% ДИ 2-7] и ПОН [95% ДИ 2-6], 3 койко-дня при отеке легких и мозга [95% ДИ 2-5]. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

При оценке взаимосвязи общей выживаемости с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса, были получены следующие результаты (Таблица 5.8 и Рисунок 5.16).

Таблица 5.8 – Отношения рисков летального исхода пациентов реанимационного отделения в ГКБ №67 2020-2022 гг. в зависимости от осложнений

Фактор риска	Нескорректированные		Скорректированные	
	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p
Сепсис	43,96 [6,04-320,09]	<0,001	4,04 [0,42-38,85]	0,22
ПОН	27,97 [6,74-116,06]	<0,001	5,80 [1,13-29,82]	0,035
Отек легких и мозга	14,76 [6,20-35,15]	<0,001	3,46 [1,38-8,67]	0,008
ТЭЛА	7,51 [3,79-14,9]	<0,001	3,25 [1,57-6,69]	0,001

При развитии такого осложнения, как ПОН риски наступления летального исхода увеличивались в 5,8 [95% ДИ 1,13-29,82] раза ( $p=0,035$ ). При развитии отека легких и головного мозга риски наступления летального исхода увеличивались в 3,5 [95% ДИ 1,38-8,67] раза ( $p=0,008$ ). При развитии ТЭЛА риски наступления летального исхода увеличивались в 3,32 [95% ДИ 1,57-6,69] раза ( $p=0,001$ ). Для сепсиса не было установлено статистически значимых результатов.

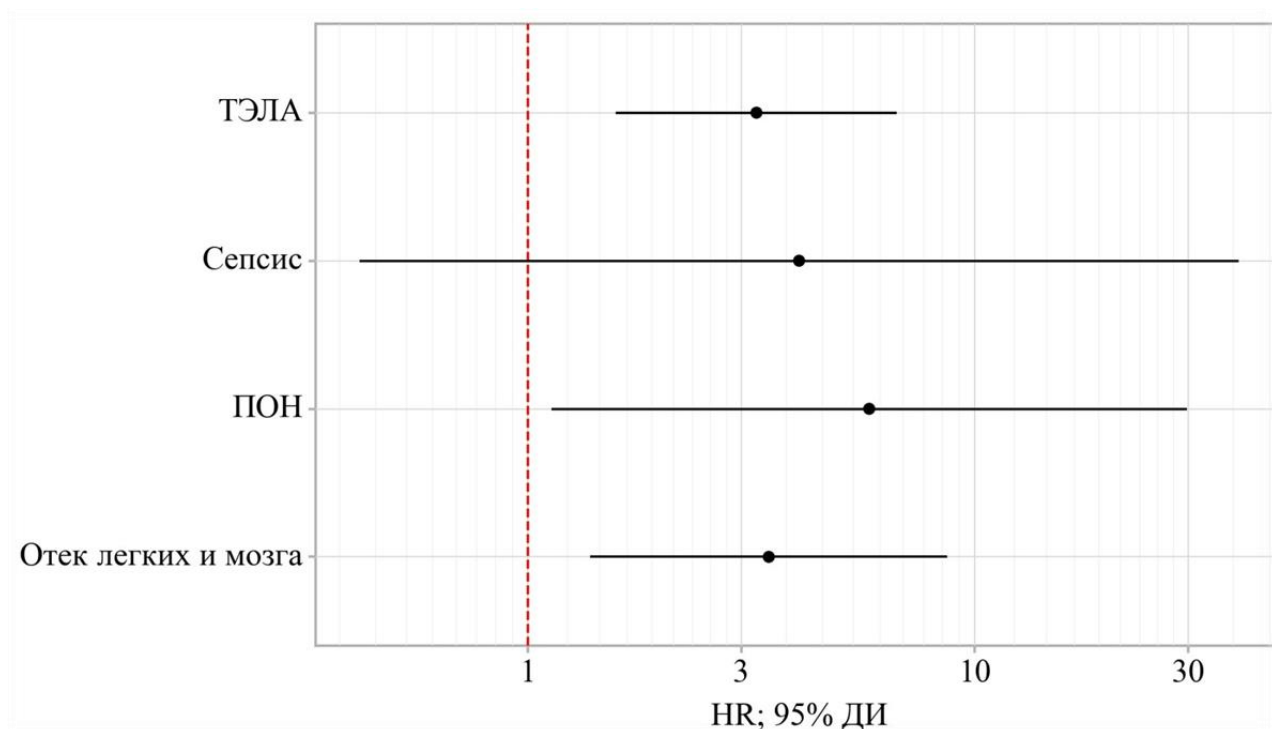


Рисунок 5.16 – Отношения рисков летального исхода пациентов реанимационного отделения в ГКБ №67 2020-2022 гг. в зависимости от осложнений

Анализ сопутствующих заболеваний, связанных с риском развития осложнений при инвазивной стрептококковой инфекции в реанимационном отделении, представлен в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Сопутствующие заболевания, связанные с риском развития различных осложнений у пациентов реанимационного отделения ГКБ №67 2020-2022 гг.

Признак	Сепсис	ПОН	Отек легких и мозга	ТЭЛА
	OR [95% ДИ] (p-value)			
СД	0,8 [0,28-1,96] (0,617)	0,6 [0,22-1,60] (0,33)	1,10 [0,40-2,84] (0,4525)	0,5 [0,10-2,23] (0,1781)
ЗНО	1,93 [0,62-6,04] (0,288)	2,53 [0,81-7,91] (0,116)	3,19 [1,06-9,60] (0,0204)	1,11 [0,28-4,45] (0,4297)

Продолжение Таблицы 5.9

ГБ	2,71 [1,14-6,43] (0,022)	1,97 [0,85-4,54] (0,111)	1,61 [0,70-3,73] (0,1373)	1,27 [0,42-3,85] (0,3422)
ИБС	2,91 [1,18-7,16] (0,018)	2,81 [1,17-6,73] (0,019)	1,61 [0,69-3,76] (0,1405)	0,97 [0,31-2,10] (0,4827)
ВЗЖКТ	3,2 [0,64-16,01] (0,184)	4,1 [0,82-20,50] (0,095)	1,46 [0,39-5,43] (0,2957)	0,53 [0,06-4,54] (0,3148)
Анемия	0,69 [0,18-2,56] (0,736)	0,56 [0,15–2,14] (0,508)	0,56 [0,14-2,34] (0,2274)	0,20 [0,01-3,68] (0,0743)
Пневмония	1,29 [0,35-4,78] (0,757)	2,67 [0,66-10,79] (0,205)	2,77 [0,75-10,23] (0,0686)	1,15 [0,22-5,92] (0,4154)

В соответствии с представленной таблицей, сопутствующими заболеваниями, наиболее тесно связанными с развитием сепсиса, были ГБ (OR=2,71) и ИБС (OR=2,91), с развитием полиорганной недостаточности – ИБС (OR=2,81), с развитием отека легких и мозга – ЗНО (OR=3,19). Другие сопутствующие заболевания не показали статистически значимых результатов. Для тромбоэмболии легочной артерии не было выявлено статистически значимых результатов.

Таким образом, в реанимационном отделении был выявлен 91 случай инвазивной стрептококковой инфекции. Спектр стрептококков включал 18 видов с доминированием *S. pyogenes* (23,08%), *S. constellatus* (13,19%) и *S. agalactiae* (10,99%). Установлена роль ИБС в увеличении риска развития осложнений (aOR=4,71), тогда как *S. oralis* и *S. anginosus* имели обратную связь с вероятностью развития осложнений (aOR=0,20 и aOR=0,23 соответственно). Летальность составила 48,4%, причем наибольшее число летальных исходов зарегистрировано при выделении *S. pneumoniae* (71,43%, 5 летальных исходов из 7 случаев) и *S. pyogenes* (57,14%, 12 летальных исходов из 21 случая). Менее высокая, но значимая летальность отмечена при выделении *S. anginosus* (42,86%,

3 из 7), *S. constellatus* (41,67%, 5 из 12) и *S. agalactiae* (40,0%, 4 из 10). Наименьший уровень смертности наблюдался при выделении *S. oralis* (12,5%, 1 из 8).

Установлено, что развитие ПОН повышало риск смерти в 5,8 раза, отека легких и мозга – в 3,5 раза и ТЭЛА – в 3,3 раза. Такие сопутствующие заболевания, как ГБ, ИБС и наличие ЗНО были значимо связаны с развитием различных осложнений.

## **ГЛАВА 6. РОЛЬ СТРЕПТОКОККОВ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ В ОТДЕЛЕНИЯХ ГНОЙНОЙ ХИРУРГИИ, КОЛОПРОКТОЛОГИИ И РЕАНИМАЦИИ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ (РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫБОРОЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)**

С целью выявления роли стрептококков различных видов в развитии и течении болезней у пациентов в отделениях многопрофильного стационара, было проведено исследование, которое основывалось на анализе данных историй болезни пациентов отделений гнойной хирургии, колопроктологии и реанимации многопрофильного стационара г. Москвы.

В гнойно-хирургическом отделении в исследование были включены данные историй болезни 725 пациентов, в отделении колопроктологии – 506 и в реанимационном отделении – данные 610 историй болезни. В каждом отделении все данные были разделены на 3 группы:

- основная группа (выделение монокультур стрептококков);
- промежуточная группа (выделение стрептококков в ассоциации с другими видами микроорганизмов);
- контрольная группа (выделение микроорганизмов без стрептококков).

### **6.1. Роль стрептококков различных видов в развитии и течении болезней в отделении гнойной хирургии**

В гнойно-хирургическом отделении в основную группу были включены данные 235 историй болезни пациентов, в промежуточную группу – 204 и в контрольную группу – 286.

При анализе видового состава стрептококков в основной и промежуточной группах было выявлено, что *S. pyogenes* достоверно чаще выделялся в монокультуре (40,78%), тогда как доля его выделения в микробных ассоциациях составила 15,25% ( $\chi^2=39,19$ ,  $p<0,0001$ ). В микробных ассоциациях достоверно чаще выделялся *S. anginosus* (20,34%), тогда как доля его выделения

в монокультуре составила 13,33% ( $\chi^2=4,32$ ,  $p=0,01879$ ). Для оставшихся стрептококков статистически достоверных различий выявлено не было (Таблица 6.1)

Таблица 6.1 – Структура различных видов стрептококков, выделенных в монокультуре и микробных ассоциациях в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

Вид стрептококка	Монокультура, абс. (%) [95% ДИ]	Ассоциация, абс. (%) [95% ДИ]	p
<i>S. anginosus</i>	34 (13,33) [9,70-18,05]	48 (20,34) [15,7-25,93]	0,01879
<i>S. agalactiae</i>	58 (22,75) [18,03-28,27]	48 (20,34) [15,7-25,93]	0,2587
<i>S. pyogenes</i>	104 (40,78) [34,93-46,91]	36 (15,25) [11,23-20,39]	<0,0001
<i>S. constellatus</i>	16 (6,27) [3,90-9,95]	24 (10,17) [6,93-14,59]	0,05749
<i>S. oralis</i>	13 (5,1) [3,00-8,53]	20 (8,47) [5,55-12,73]	0,06776

В исследуемых группах преобладали пациенты мужского пола, при этом сравнительный анализ распределения полов между группами выявил, что в контрольной группе доля женщин была значимо выше, чем в основной и промежуточной группе ( $p<0,001$ ) (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Распределение пациентов по полу в исследуемых группах в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

Пол	Группа исследования, абс. (%)			p
	Основная	Промежуточная	Контрольная	
Муж.	223 (94,9)	200 (98,0)	254 (88,8)	<0,001 p основн. – контр. = 0,026 p промеж. – контр. < 0,001
Жен.	12 (5,1)	4 (2,0)	32 (11,2)	

Медианный возраст пациентов в основной группе составил 47 лет, в промежуточной группе – 53 года, в контрольной группе – 46 лет. При сравнении возрастных показателей между группами, было установлено, что возраст пациентов в промежуточной группе был статистически значимо выше возраста в основной и контрольной группе, полученные значения были статистически значимы ( $p < 0,001$  и  $p = 0,026$  соответственно) (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Сравнительный анализ возраста в анализируемых группах в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

Группа исследования	Возраст (полных лет)			p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Основная	47,0	37,0-57,0	235	0,003 p промеж. – основн. = 0,008 p контр. – промеж. = 0,004
Промежуточная	53,0	42,0-63,0	204	
Контрольная	46,0	35,0-60,0	286	

В структуре каждой исследуемой группы преобладали лица с сопутствующей патологией в анамнезе (Таблица 6.4). Межгрупповой анализ

выявил значимые различия в распределении пациентов по наличию сопутствующих заболеваний ( $p=0,001$ ). Так, в промежуточной группе значимо чаще встречались лица с сопутствующей патологией в анамнезе по сравнению с основной и контрольной группой ( $p=0,002$  и  $p=0,003$  соответственно).

Таблица 6.4 – Сравнительная характеристика частоты встречаемости сопутствующих заболеваний среди пациентов анализируемых групп в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

Сопутствующие заболевания	Группа исследования, абс. (%)			p
	Основная	Промежуточная	Контрольная	
Наличие	124 (52,77)	140 (68,63)	156 (54,55)	0,001 p основн. – промеж. = 0,002
Отсутствие	111 (47,23)	64 (31,37)	130 (45,46)	p промеж. – контр. = 0,003

Для определения роли стрептококков в развитии гнойно-воспалительных заболеваний был проведен сравнительный анализ отдельно для пациентов с наличием и отсутствием сопутствующей патологии, чтобы минимизировать влияние потенциальных вмешивающихся факторов.

### **6.1.1. Роль стрептококков различных видов в развитии и течении болезней у пациентов с отсутствием сопутствующей патологии в анамнезе в отделении гнойной хирургии**

У пациентов с отсутствием сопутствующих заболеваний риск проявления инфекции в виде абсцесса в основной группе был в 1,4 раза ниже ( $RR=0,71$  [95% ДИ 0,60-0,86],  $p=0,0001$ ) по сравнению с контрольной группой, тогда как риск проявления инфекции в виде флегмоны в основной группе был статистически

значимо выше в 12,88 раз (RR=12,88 [95% ДИ 3,10-53,57]). Для таких клинических форм, как инфицированная рана, трофическая язва и развитие тяжелых клинических форм (некротический фасциит, миозит, целлюлит) значимых результатов выявлено не было (Таблица 6.5).

Таблица 6.5 – RR проявления инфекции в виде различных клинических форм в основной группе у пациентов без сопутствующей патологии в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

	RR [95% ДИ]	p
Абсцесс	0,71 [0,60-0,86]	0,0001
Флегмона	12,88 [3,10-53,57]	0,0001
Инфицированная рана	1,62 [0,83-3,16]	0,0793
Трофическая язва	0,59 [0,05-6,37]	0,3573
Тяжелая клиническая форма (некротический фасциит, миозит, целлюлит)	4,69 [0,53-41,30]	0,0796

При анализе развития осложнений статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ( $p=0,49$ ). В основной группе осложнения развились в 45,9% [95% ДИ 36,97-55,2] случаях, в контрольной группе – в 41,5% [95% ДИ 33,43-50,13] случаях. Анализ продемонстрировал статистически незначимое увеличение риска развития в основной группе таких осложнений, как ретикулярный лимфангит (RR=1,05 [95% ДИ 0,77-1,45],  $p=0,3793$ ) и лимфаденит (RR=2,34 [95% ДИ 0,44-12,55],  $p=0,1723$ ).

Проведенный анализ выявил статистически значимые различия в продолжительности лечения между анализируемыми группами среди пациентов без сопутствующей патологии. Медиана длительности лечения в основной группе составила 3 (IQR=3) дня, а в контрольной группе – 1 (IQR=2) день (Таблица 6.6).

Таблица 6.6 – Сравнительный анализ длительности лечения в основной и контрольной группе среди пациентов без сопутствующей патологии в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

Группа исследования	Длительность лечения (койко-день)			p
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Основная	3,0	2,0-5,0	111	<0,001
Контрольная	1,0	1,0-3,0	130	

Для более детальной оценки роли стрептококков в патогенезе хирургических инфекций у пациентов без сопутствующей патологии был проведен сравнительный анализ между контрольной и промежуточной группой.

Проведенный анализ продемонстрировал, что риск проявления инфекции в виде абсцесса в промежуточной группе был ниже в 1,84 раза (RR=0,54 [95% ДИ 0,41-0,72], p<0,0001) по сравнению с контрольной группой, тогда как риск проявления инфекции в виде флегмоны и инфицированной раны в промежуточной группе был статистически значимо выше в 8,1 раз (RR=8,13 [95% ДИ 1,78-37,16] p=0,0014 и RR=3,13 [95% ДИ 1,66-5,87] p=0,0002 соответственно). Кроме этого, риск проявления инфекции в виде тяжелых клинических форм (некротический фасциит, миозит, целлюлит) был значимо выше в промежуточной группе по сравнению с контрольной (RR=8,13 [95% ДИ 0,93-71,22] p=0,0225) (Таблица 6.7).

Таблица 6.7 – RR проявления инфекции в виде различных клинических форм в промежуточной группе у пациентов без сопутствующей патологии в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

	RR [95% ДИ]	p
Абсцесс	0,54 [0,41-0,72]	0,0001
Флегмона	8,13 [1,78-37,16]	0,0014
Инфицированная рана	3,13 [1,66-5,87]	0,0002

## Продолжение Таблицы 6.7

Трофическая язва	4,06 [0,76-21,60]	0,0545
Тяжелая клиническая форма (некротический фасциит, миозит, целлюлит)	8,13 [0,93-71,22]	0,0225

Анализ выявил, что риск развития осложнений в промежуточной группе был выше (RR=1,20 [95% ДИ 0,88-1,66] p=0,1352), однако результат был статистически не значим. Между тем, наблюдается аналогичная закономерность при сравнении основной группы с контрольной группой, где также отмечалась более высокая частота осложнений в группе стрептококковой инфекции.

При оценке длительности лечения в зависимости от группы исследования, были установлены статистически значимые различия (p<0,001) (Таблица 6.8). Так, медианное время длительности лечения в контрольной группе была равна 1 (IQR=2) койко-дню, тогда как в промежуточной группе – 3 (IQR=4,4) койко-дням. Стоит отметить, что в промежуточной группе были случаи с проведенной длительностью лечения более 21 дня, тогда как в контрольной группе максимальная длительность лечения была равна 10 койко-дням.

Таблица 6.8 – Сравнительный анализ длительности лечения в промежуточной и контрольной группе среди пациентов без сопутствующей патологии в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

Группа исследования	Длительность лечения (койко-день)			p
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Промежуточная	3,0	1,8-6,2	64	<0,001
Контрольная	1,0	1,0-3,0	130	

Таким образом, у пациентов без сопутствующей патологии в анамнезе стрептококковая инфекция ассоциирована с более низким риском проявления

инфекции в виде абсцессов ( $RR=0,71$ ), но значительно повышает риск проявления инфекции в виде флегмоны ( $RR=12,88$ ). Полимикробная инфекция со стрептококками характеризуется высоким риском проявления инфекции в виде флегмоны ( $RR=8,13$ ), а также высоким риском проявления инфекции в виде тяжелых форм (некротический фасциит, миозит, целлюлит) ( $RR=8,13$ ). Осложнения встречались чаще при монострептококковой и полимикробной инфекции со стрептококками, однако статистической значимости выявлено не было, что требует дальнейшего изучения на больших выборках. Продолжительность лечения в основной и промежуточной группе была достоверно дольше, что указывает на более тяжелое течение.

### **6.1.2. Роль стрептококков различных видов в развитии и течении болезней у пациентов с наличием сопутствующей патологии в анамнезе в отделении гнойной хирургии**

Среди сопутствующих заболеваний наиболее частыми были сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – 37,71% [95% ДИ 33,93-41,65] и СД – 27,41% [95% ДИ 24,0-31,11]. На долю иных сопутствующих заболеваний приходится 34,88% [95% ДИ 31,18-38,78].

Так, при анализе данных историй болезни пациентов с сопутствующими заболеваниями в анамнезе, риск проявления инфекции в виде флегмоны в основной группе был в 2,09 раза выше ( $RR=2,10$  [95% ДИ 1,34-3,28]  $p=0,0005$ ) по сравнению с контрольной группой, тогда как риск проявления инфекции в виде трофической язвы был статистически ниже в 3,17 раз ( $RR=0,32$  [95% ДИ 0,13-0,75]  $p=0,002$ ). Для таких клинических форм, как абсцесс, инфицированная рана и особо тяжелых форм инфекции (некротический фасциит, миозит, целлюлит) не удалось установить статистически значимых различий (Таблица 6.9).

Таблица 6.9 – RR проявления инфекции в виде различных клинических форм в основной группе у пациентов с наличием сопутствующей патологии в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

	RR [95% ДИ]	p
Абсцесс	0,93 [0,65-1,33]	0,3474
Флегмона	2,10 [1,34-3,28]	0,0005
Инфицированная рана	0,88 [0,46-1,67]	0,3528
Трофическая язва	0,32 [0,13-0,75]	0,002
Тяжелая клиническая форма (некротический фасциит, миозит, целлюлит)	0,89 [0,59-1,35]	0,2917

При сопоставлении наличия осложнений в зависимости от группы исследования были выявлены значимые различия ( $p=0,014$ ). Так, риск развития осложнений в основной группе был выше по сравнению с контрольной группой ( $RR=1,47$  [95% ДИ 1,08-2,01]  $p=0,0074$ ) (Таблица 6.10).

Таблица 6.10 – RR развития различных осложнений в основной группе у пациентов с наличием сопутствующей патологии в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

	RR [95% ДИ]	p
Ретикулярный лимфангит	1,29 [0,89-1,86]	0,0889
Лимфаденит	0,50 [0,10-2,55]	0,2173
Сепсис	6,29 [1,40-28,19]	0,0033

Проведенный анализ различных осложнений показал, что риск развития сепсиса был статистически значимо выше в основной группе ( $RR=6,29$  [95% ДИ 1,40-28,19]  $p=0,0033$ ).

Длительность лечения в анализируемых группах значимо не отличалась и была равна в основной группе 9 койко-дням (IQR=13,2), а в группе контроля – 8 койко-дням (IQR=11,2) ( $p=0,3$ ).

При проведении сравнительного анализа между контрольной и промежуточной группой, для более детальной оценки роли стрептококков в патогенезе хирургических инфекций, были получены следующие результаты (Таблица 6.11).

Таблица 6.11 – RR проявления инфекции в виде различных клинических форм в промежуточной группе у пациентов с наличием сопутствующей патологии в гнойно-хирургическом отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

	RR [95% ДИ]	p
Абсцесс	0,89 [0,63-1,26]	0,2598
Флегмона	1,67 [1,05-2,66]	0,0144
Инфицированная рана	1,11 [0,63-1,98]	0,3578
Трофическая язва	0,93 [0,54-1,61]	0,3976
Тяжелая клиническая форма (некротический фасциит, миозит, целлюлит)	1,52 [1,09-2,12]	0,0063

В промежуточной группе риск проявления инфекции в виде флегмоны (RR=1,67 [95% ДИ 1,05-2,66]  $p=0,0144$ ) и тяжелых клинических форм (некротический фасциит, миозит, целлюлит) (RR=1,52 [95% ДИ 1,09-2,12]  $p=0,0063$ ) был статистически значимо выше. Для оставшихся клинических форм и таких показателей, как развитие осложнений ( $p=0,444$ ) и длительность лечения ( $p=0,48$ ), статистически значимых различий выявлено не было.

Таким образом, у пациентов с сопутствующей патологией в анамнезе монострептококковая инфекция ассоциирована с достоверно более высоким риском проявления инфекции в виде флегмоны (RR=2,10) и развитием осложнений (RR=1,47), в особенности с риском развития сепсиса (RR=6,29) по сравнению с контрольной группой, что подчеркивает особую вирулентность стрептококков у коморбидных пациентов. Промежуточная группа, по сравнению с контрольной группой, ассоциирована с более высоким риском проявления инфекции в виде флегмоны (RR=1,67) и тяжелых клинических форм (некротический фасциит, миозит, целлюлит) (RR=1,52).

## **6.2. Роль стрептококков различных видов в развитии и течении болезней в отделении колопроктологии**

В отделении колопроктологии в основную группу были включены данные 226 историй болезни пациентов, в промежуточную группу – 131 и в контрольную группу – 149.

Анализ видового состава стрептококков в основной и промежуточной группах выявил некоторые различия. Так, *S. pyogenes*, *S. intermedius* и *S. constellatus* достоверно чаще выделялись в монокультуре (12,39%, 9,73% и 21,24% соответственно), тогда как частота встречаемости их в микробных ассоциациях составила 0,69% для *S. pyogenes*, 3,47% для *S. intermedius* и 13,89% для *S. constellatus* ( $\chi^2=16,65$ ,  $p<0,0001$ ;  $\chi^2=5,1$ ,  $p=0,01197$ ;  $\chi^2=3,17$ ,  $p=0,03756$  соответственно). *S. anginosus* и *S. oralis* достоверно чаще выделялись в микробных ассоциациях (47,92% и 12,5% соответственно), тогда как частота встречаемости их в монокультуре была равна 23,89% ( $\chi^2=22,87$ ,  $p<0,0001$ ) и 0,88% ( $\chi^2=23,21$ ,  $p<0,0001$ ) соответственно. Для *S. agalactiae* достоверных различий выявлено не было (Таблица 6.12).

Таблица 6.12 – Структура различных видов стрептококков, выделенных в монокультуре и микробных ассоциациях в отделении колопроктологии ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022гг.

Вид стрептококка	Монокультура, абс. (%) [95% ДИ]	Ассоциация, абс. (%) [95% ДИ]	p
<i>S. anginosus</i>	54 (23,89) [18,8-29,86]	69 (47,92) [39,92-56,02]	<0,0001
<i>S. constellatus</i>	48 (21,24) [16,41-27,03]	20 (13,89) [9,17-20,48]	0,03756
<i>S. agalactiae</i>	42 (18,58) [14,05-24,16]	18 (12,5) [8,06-18,89]	0,06083
<i>S. pyogenes</i>	28 (12,39) [8,71-17,32]	1 (0,69) [0,12-3,82]	<0,0001
<i>S. intermedius</i>	22 (9,73) [6,52-14,3]	5 (3,47) [1,49-7,87]	0,01197
<i>S. oralis</i>	2 (0,88) [0,24-3,17]	18 (12,5) [8,06-18,89]	<0,0001

В исследуемых группах преобладали пациенты мужского пола, однако сравнительный анализ распределения полов между группами не выявил статистически значимых различий. Между тем, в основной и промежуточной группе отмечался немного больший удельный вес женщин, чем в контрольной группе (Таблица 6.13).

Таблица 6.13 – Распределение пациентов по полу в исследуемых группах в отделении колопроктологии ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

Пол	Группа исследования, абс. (%)			p
	Основная	Промежуточная	Контрольная	
Муж.	192 (84,96,%)	109 (83,21%)	137 (91,95%)	0,064
Жен.	34 (15,04%)	22 (16,79%)	12 (8,05%)	

Медианный возраст пациентов в основной группе составил 35 (IQR=18) лет, в промежуточной группе – 37 (IQR=20) лет, а в контрольной группе – 34 (IQR=17) года. При сравнении возрастных показателей между группами с использованием критерия Краскела–Уоллиса статистически значимых различий установить не удалось ( $p = 0,209$ ) (Рисунок 6.1).

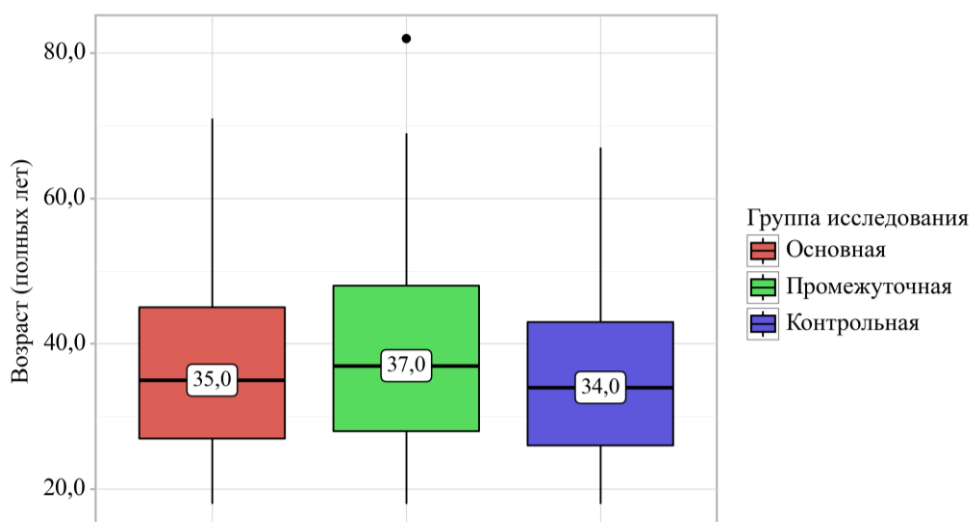


Рисунок 6.1 – Сравнительный анализ возраста пациентов отделения колопроктологии ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг. в анализируемых группах

В структуре изучаемых групп преобладали лица с отсутствием сопутствующей патологии в анамнезе (Таблица 6.14). Межгрупповой анализ распределения пациентов по наличию сопутствующих заболеваний не выявил значимых различий ( $p = 0,683$ ).

Таблица 6.14 – Сравнительная характеристика частоты встречаемости сопутствующих заболеваний среди пациентов анализируемых групп в отделении колопроктологии ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

Сопутствующие заболевания	Группа исследования, абс. (%)			p
	Основная	Промежуточная	Контрольная	
Наличие	32 (14,16)	21 (16,03)	26 (17,45)	0,683
Отсутствие	194 (85,84)	110 (83,97)	123 (82,55)	

Для определения роли стрептококков в развитии гнойно-воспалительных заболеваний был проведен сравнительный анализ отдельно для пациентов с наличием и отсутствием сопутствующей патологии, чтобы минимизировать влияние потенциальных вмешивающихся факторов.

### **6.2.1. Роль стрептококков различных видов в развитии и течении болезней у пациентов с отсутствием сопутствующей патологии в анамнезе в отделении колопроктологии**

У пациентов с отсутствием сопутствующей патологии в анамнезе риск проявления инфекции в виде острого гнойного парапроктита в основной группе был ниже в 1,78 раз (RR=0,56 [95% ДИ 0,41-0,78] p=0,0003) по сравнению с контрольной группой, тогда как риск проявления инфекции в виде абсцесса эпителиально-копчикового хода в основной группе был статистически значимо выше в 1,54 раза (RR=1,55 [95% ДИ 1,16-2,06] p=0,0007). Для таких клинических форм, как острый парапроктит статистически значимых результатов выявлено не было (Таблица 6.15).

Таблица 6.15 – RR проявления инфекции в виде различных клинических форм в основной группе у пациентов без сопутствующей патологии в отделении колопроктологии ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

	RR [95% ДИ]	p
Острый гнойный парапроктит	0,56 [0,41-0,78]	0,0003
Острый парапроктит	1,01 [0,68-1,51]	0,474
Абсцесс эпителиально-копчикового хода	1,55 [1,16-2,06]	0,0007

В основной группе осложнения основного заболевания зарегистрированы у 2 (1,0%) пациентов, тогда как в контрольной группе случаев развития осложнений отмечено не было.

При оценке длительности лечения в зависимости от группы исследования статистически значимых различий установить не удалось ( $p=0,453$ ). Медианное время длительности лечения в основной группе составило 4 (IQR=2) койко-дня, в контрольной группе – 4 (IQR=2) койко-дня.

При сравнении рисков проявления инфекции в виде различных клинических форм инфекции в промежуточной и контрольной группе не удалось установить статистически значимых результатов, однако, стоит отметить, что риск проявления инфекции в виде острого гнойного парапроктита и острого парапроктита в промежуточной группе был статистически незначимо выше в 1,05 и 1,3 раз (RR=1,54 [95% ДИ 0,79-1,41],  $p=0,3647$  и RR=1,31 [95% ДИ 0,86-1,97],  $p=0,1059$  соответственно) по сравнению с контрольной группой, тогда как риск проявления инфекции в виде абсцесса эпителиально-копчикового хода был статистически незначимо выше (RR=1,41 [95% ДИ 0,93-2,14]  $p=0,0527$ ) в контрольной группе (Таблица 6.16).

Таблица 6.16 – RR проявления инфекции в виде различных клинических форм в промежуточной группе у пациентов без сопутствующей патологии в отделении колопроктологии ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

	RR [95% ДИ]	p
Острый гнойный парапроктит	1,05 [0,79-1,41]	0,3647
Острый парапроктит	1,31 [0,86-1,97]	0,1059
Абсцесс эпителиально-копчикового хода	0,71 [0,47-1,08]	0,0527

В промежуточной группе осложнения основного заболевания зарегистрированы у 1 (0,9%) пациента, тогда как в контрольной группе случаев развития осложнений отмечено не было.

При оценке длительности лечения в зависимости от группы исследования статистически значимых различий установить не удалось ( $p=0,091$ ). Медианное время длительности лечения в промежуточной группе составило 4 (IQR=3) койко-дня, в контрольной группе – 4 (IQR=2) койко-дня.

Таким образом, проведенный анализ клинических данных пациентов без сопутствующей патологии в анамнезе выявил, что у пациентов с выделением стрептококков в монокультуре достоверно снижался риск проявления инфекции в виде острого гнойного парапроктита (в 1,78 раза), но при этом возрастал риск проявления инфекции в виде абсцесса эпителиально-копчикового хода (в 1,54 раза). Примечательно, что в данной группе также зафиксировано небольшое число осложнений (1,0%), тогда как в контрольной группе их не наблюдалось.

В промежуточной группе статистически значимых различий с контрольной группой выявлено не было. Однако стоит отметить, что в промежуточной группе риск проявления инфекции в виде острого парапроктита и острого гнойного парапроктита выше ( $RR=1,31$  [0,86-1,97]  $p=0,1059$  и  $RR=1,05$  [0,79-1,41]  $p=0,3647$  соответственно), чем в группе контроля, хотя эти различия и не были статистически значимы. В то же время, как и в основной группе, в промежуточной группе зарегистрирован единичный случай осложнений (0,9%), что требует дальнейшего изучения в рамках более масштабных исследований.

Статистически значимых различий в длительности лечения между группами выявлено не было. Медианное время лечения во всех случаях составило 4 койко-дня, что позволяет предположить, что выделение стрептококков (как в монокультуре, так и в ассоциациях) не приводит к существенному удлинению сроков терапии. Это может говорить о том, что, несмотря на различия в клинических проявлениях, общая тяжесть течения инфекционного процесса остается сопоставимой.

### **6.2.2. Роль стрептококков различных видов в развитии и течении болезней у пациентов с наличием сопутствующей патологии в анамнезе в отделении колопроктологии**

У пациентов с наличием сопутствующей патологии в анамнезе риск проявления инфекции в виде острого гнойного парапроктита в основной группе был ниже в 1,47 раз ( $RR=0,68$  [95% ДИ 0,35-1,31],  $p=0,131$ ) по сравнению

с контрольной группой, тогда как в основной группе риск проявления инфекции в виде абсцесса эпителиально-копчикового хода (RR=1,08 [95% ДИ 0,43-2,73] p=0,4376) и острого парапроктита (RR=1,42 [95% ДИ 0,71-2,86] p=0,1644) был выше, однако значимой разницы установлено не было (Таблица 6.17).

Таблица 6.17 – RR проявления инфекции в виде различных клинических форм в основной группе у пациентов с наличием сопутствующей патологии в отделении колопроктологии ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

	RR [95% ДИ]	p
Острый гнойный парапроктит	0,68 [0,35-1,31]	0,131
Острый парапроктит	1,42 [0,71-2,86]	0,1644
Абсцесс эпителиально-копчикового хода	1,08 [0,43-2,73]	0,4376

В основной группе осложнения основного заболевания зарегистрированы у 4 (12,5%) пациентов, тогда как в контрольной группе случаев развития осложнений отмечено не было.

При оценке длительности лечения в зависимости от группы исследования статистически значимых различий установить не удалось (p=0,601). Медианное время длительности лечения в основной группе составило 4,5 (IQR=1,5) койко-дня, в контрольной группе – 5 (IQR=2,75) койко-дней.

При сравнении рисков проявления инфекции в виде различных клинических форм инфекции в промежуточной и контрольной группе были установлены статистически значимые результаты. Так, риск проявления инфекции в виде острого гнойного парапроктита в промежуточной группе был выше в 1,96 раз (RR=1,96 [95% ДИ 1,27-3,04], p=0,0008), по сравнению с контрольной группой. Риск проявления инфекции в виде острого парапроктита был ниже в 6,45 раз (RR=0,16 [95% ДИ 0,02-1,14], p=0,0143). Для такой клинической формы,

как абсцесс эпителиально-копчикового хода, статистически значимых результатов установить не удалось (Таблица 6.18).

Таблица 6.18 – RR проявления инфекции в виде различных клинических форм в промежуточной группе у пациентов с наличием сопутствующей патологии в отделении колопроктологии ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

	RR [95% ДИ]	p
Острый гнойный парапроктит	1,96 [1,27-3,04]	0,0008
Острый парапроктит	0,16 [0,02-1,14]	0,0143
Абсцесс эпителиально-копчикового хода	0,21 [0,03-1,58]	0,0489

В промежуточной группе осложнения основного заболевания были зарегистрированы у 3 (14,3%) пациентов, тогда как в контрольной группе случаев развития осложнений отмечено не было.

При оценке длительности лечения в зависимости от группы исследования статистически значимых различий установить не удалось ( $p=0,674$ ). Медианное время длительности лечения в промежуточной группе составило 5 (IQR=7) койко-дней, в контрольной группе – 5 (IQR=2,75) койко-дней.

Таким образом, у пациентов основной группы риск проявления инфекции в виде острого парапроктита и абсцесса эпителиально-копчикового хода был статистически незначимо выше, чем в контрольной группе, однако в то же время, только в основной группе зарегистрированы осложнения основного заболевания, по сравнению с контрольной группой.

Наиболее неблагоприятные показатели выявлены в промежуточной группе, где риск проявления инфекции в виде острого гнойного парапроктита был выше в 1,96 раз ( $RR=1,96$ ) по сравнению с контрольной группой. При этом частота осложнений в данной группе также оказалась наиболее высокой (14,3%), что свидетельствует о способности стрептококков утяжелять течение заболевания.

### 6.3. Роль стрептококков различных видов в развитии и течении болезней в реанимационном отделении

В реанимационном отделении в основную группу были включены данные 91 историй болезни пациентов, в промежуточную группу – 252 и в контрольную группу – 267 историй болезни.

Анализ видового состава стрептококков в основной и промежуточной группе выявил некоторые различия. Так, *S. pyogenes* и *S. agalactiae* достоверно чаще выделялись в монокультуре (19,81% и 11,32% соответственно), тогда как удельный вес их в микробных ассоциациях составил 2,35% ( $\chi^2=32,98$ ,  $p<0,0001$ ) для *S. pyogenes* и 5,88% ( $\chi^2=3,2$ ,  $p=0,3682$ ) для *S. agalactiae*. В микробных ассоциациях достоверно чаще выделялись *S. anginosus* (35,29%) и *S. gallolyticus* (5,88%), тогда как удельный вес их в монокультуре составил 9,49% ( $\chi^2=25$ ,  $p<0,0001$ ) для *S. anginosus* и 1,89% ( $\chi^2=3,42$ ,  $p<0,03215$ ) для *S. gallolyticus* (Таблица 6.19).

Таблица 6.19 – Структура различных видов стрептококков, выделенных в монокультуре и микробных ассоциациях в реанимационном отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

Вид стрептококка	Монокультура, абс. (%) [95% ДИ]	Ассоциация, абс. (%) [95% ДИ]	p
<i>S. pyogenes</i>	21 (19,81) [13,34-28,39]	6 (2,35) [0,08-5,04]	<0,0001
<i>S. constellatus</i>	16 (15,09) [9,51-23,12]	36 (14,12) [10,38-18,93]	0,4049
<i>S. oralis</i>	13 (12,26) [7,31-19,86]	27 (10,59) [7,38-14,97]	0,322
<i>S. agalactiae</i>	12 (11,32) [6,60-18,75]	15 (5,88) [3,60-9,48]	0,03682

Продолжение Таблицы 6.19

<i>S. anginosus</i>	10 (9,43) [5,21-16,5]	90 (35,29) [29,69-41,34]	<0,0001
<i>S. mitis</i>	4 (3,77) [1,48-9,30]	18 (7,06) [4,51-10,88]	0,1177
<i>S. gallolyticus</i>	2 (1,89) [0,52-6,62]	15 (5,88) [3,60-9,48]	0,03215

В анализируемых группах были пациенты мужского и женского пола, соотношение которых в основной группе составило 1:1, в промежуточной – 1:2 и контрольной группе – 1:1. Отмечено, что в промежуточной группе доля женщин была статистически значимо выше, чем в основной и контрольной группе (Таблица 6.20).

Таблица 6.20 – Распределение пациентов по полу в исследуемых группах в реанимационном отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

Пол	Группа исследования, абс. (%)			p
	Основная	Промежуточная	Контрольная	
Муж.	47 (51,65)	81 (32,14)	129 (48,32)	<0,001 p основн. – промеж. = 0,002 p промеж. – контр.< 0,001
Жен.	44 (48,35)	171 (67,86)	138 (51,69)	

Медианный возраст пациентов в основной группе составил 62 (IQR=23,5) года, в промежуточной группе – 67,5 (IQR=20) лет, а в контрольной группе – 66 (IQR=19) лет. При сравнении возрастных показателей между группами с использованием критерия Краскела–Уоллиса были установлены статистически значимые различия. Так, возраст пациентов в основной группе был статистически

значимо ниже возраста в промежуточной и контрольной группе ( $p=0,002$  и  $p=0,001$  соответственно) (Рисунок 6.2).

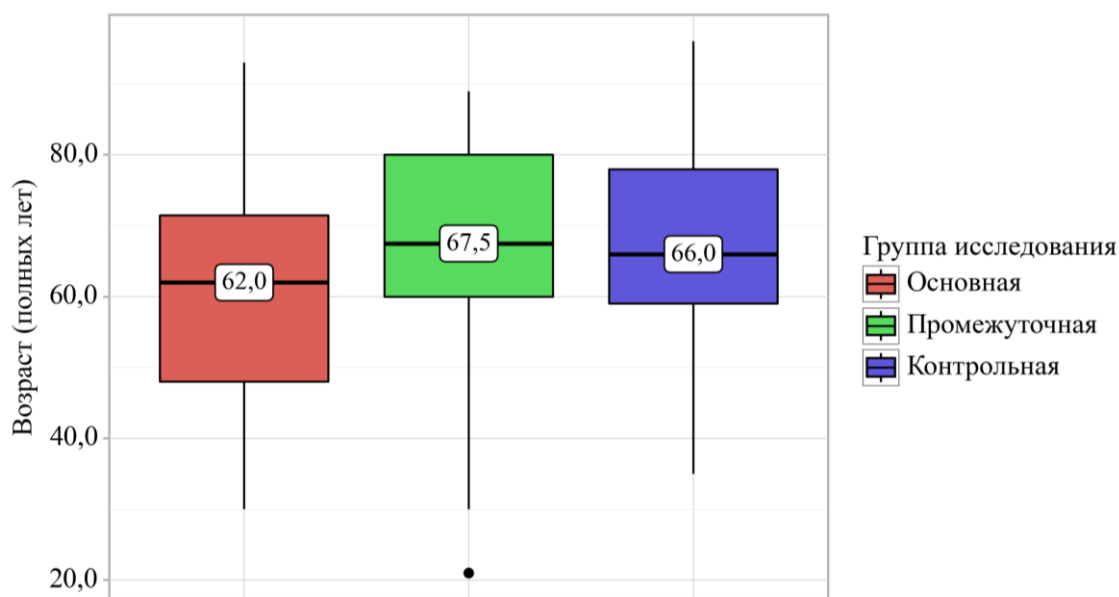


Рисунок 6.2 – Сравнительный анализ возраста пациентов в анализируемых группах в реанимационном отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

В структуре каждой исследуемой группы преобладали лица с сопутствующей патологией в анамнезе (Таблица 6.21). Межгрупповой анализ выявил статистически значимые различия в распределении пациентов по наличию сопутствующих заболеваний ( $p<0,001$ ). Отмечено, что в контрольной группе доля пациентов с сопутствующей патологией в анамнезе была выше, чем в основной ( $p=0,127$ ) и промежуточной группе ( $p=0,041$ ).

Таблица 6.21 – Сравнительная характеристика частоты встречаемости сопутствующих заболеваний среди пациентов анализируемых групп в реанимационном отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

Сопутствующие заболевания	Группа исследования, абс.(%)			p
	Основная	Промежуточная	Контрольная	
Наличие	84 (92,31)	232 (92,06)	257 (96,25)	p промеж. – контр. = 0,041
Отсутствие	7 (7,69)	20 (7,94)	10 (3,75)	

В реанимационном отделении стрептококки чаще выступают не как первичный этиологический фактор развития различных клинических форм инфекции, а как инвазивные агенты вследствие колонизации и транслокации микроорганизмов, или же в качестве факторов риска осложнений.

Во всех трех анализируемых группах наиболее частым диагнозом выступал перитонит, удельный вес которого в основной группе равен 44,4% [95% ДИ 38,36-58,48], в промежуточной – 67,9% [95% ДИ 61,86-73,32] и в контрольной группе – 30,3% [95% ДИ 25,13-36,1] (Таблица 6.22).

Таблица 6.22 – Сравнительный анализ удельного веса различных клинических форм в анализируемых группах в отделении реанимации ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

Диагноз	Группа исследования, абс, (%)			p
	Основная	Промежуточная	Контрольная	
Перитонит	44 (48,35)	171 (67,86)	81 (30,34)	<0,001 p основн. – промеж. = 0,002 p основн. – контр. = 0,002 p промеж. – контр. < 0,001
ЖКК	7 (7,69)	9 (3,57)	15 (5,62)	0,406
Абсцесс	0 (0,0)	15 (5,95)	27 (10,11)	0,003 p основн. – промеж. = 0,035 p основн. – контр. = 0,005
Гангрена	0 (0,0)	0 (0,0)	36 (13,48)	<0,001 p основн. – контр. < 0,001 p промеж. – контр. < 0,001
ОКН	10 (10,99)	15 (5,95)	27 (10,11)	0,156
Флегмона	5 (5,50)	3 (1,19)	9 (3,37)	0,075
Иной	25 (27,47)	39 (15,48)	72 (26,97)	p основн. – промеж. = 0,012 p промеж. – контр. = 0,002

При анализе развития осложнений в основной и контрольной группе были выявлены статистически значимые различия. Так, в основной группе риск развития сепсиса был в 1,4 раза выше (RR=1,44 [95% ДИ 1,15-1,81], p=0,0017) по сравнению с контрольной группой, тогда как риск развития отека легких и головного мозга был выше в контрольной группе в 1,9 раз (RR=1,88 [95% ДИ 1,30-2,70], p=0,0001). Стоит так же отметить, что риск развития полиорганной недостаточности (ПОН) был выше в основной группе в 1,2 раза (RR=1,20 [95% ДИ 0,92-1,56], p=0,0944), однако полученное значение не было статистически значимым (Таблица 6.23).

Таблица 6.23 – RR развития различных осложнений у пациентов основной группы в реанимационном отделении ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг.

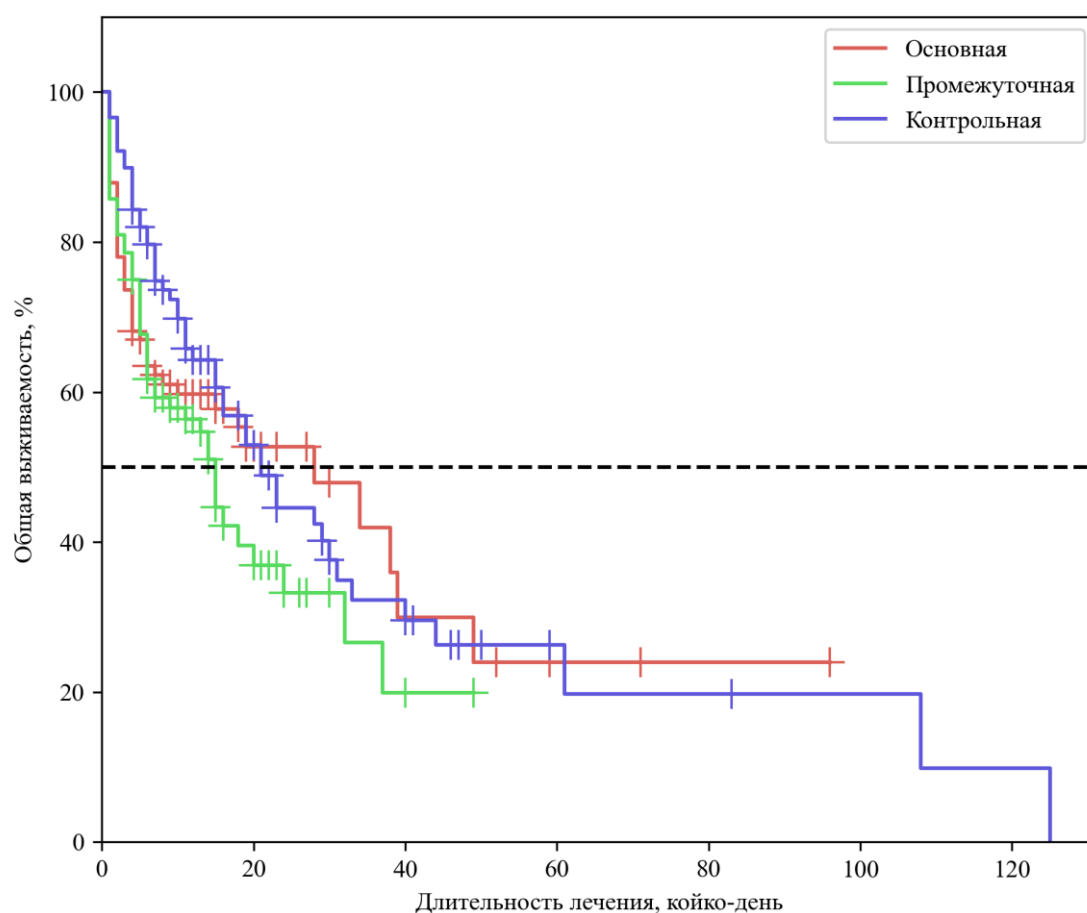
	RR [95% ДИ]	p
Сепсис	1,44 [1,15-1,81]	0,0017
ПОН	1,20 [0,92-1,56]	0,0944
Отек легких и мозга	0,53 [0,37-0,77]	0,0001
Иное осложнение	0,99 [0,91-1,08]	0,4059

Анализ развития осложнений в промежуточной и контрольной группе показал, что риск развития сепсиса в промежуточной группе был выше в 1,3 раза (RR=1,28 [95% ДИ 1,06-1,54], p=0,0056) по сравнению с контрольной группой. Для таких осложнений, как ПОН и отек легких и мозга, не было выявлено статистически значимых различий. Между тем, стоит отметить, что риск развития ПОН был незначимо выше в промежуточной группе (RR=1,09 [95% ДИ 0,89-1,34], p=0,2078), а риск развития отека легких и мозга – в контрольной группе (RR=1,07 [95% ДИ 0,89-1,28], p=0,2472).

Длительность пребывания пациентов в реанимационном отделении различалась и составила в основной группе 10 (IQR=15) койко-дней, в промежуточной – 9,5 (IQR=11) койко-дней, а в контрольной группе – 12 (IQR=17) койко-дней.

Уровень летальности статистически значимо не отличался и составил в основной группе 48,4% [95% ДИ 38,36-58,48], промежуточной – 57,1% [95% ДИ 51,31-63,09], а в контрольной группе – 57,3% [95% ДИ 50,97-63,1] ( $p=0,117$ ).

Для оценки временной динамики наступления летального исхода и для выявления критических периодов был проведен анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера (Рисунок 6.3 и Таблица 6.24).



Основная							
Наблюдений	91	18	5	2	1	0	0
Цензурировано	0	34	43	45	46	47	47
Событий	0	39	43	44	44	44	44
Промежуточная							
Наблюдений	252	39	6	0	0	0	0
Цензурировано	0	78	102	108	108	108	108
Событий	0	135	144	144	144	144	144
Контрольная							
Наблюдений	267	78	30	12	9	6	3
Цензурировано	0	81	99	114	114	117	117
Событий	0	108	138	141	144	144	147

Рисунок 6.3 – Кривая общей выживаемости пациентов реанимационного отделения ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг. в зависимости от группы исследования

Таблица 6.24 – Значения общей выживаемости пациентов реанимационного отделения ГКБ №67 г. Москвы за 2020-2022 гг. в зависимости от группы исследования

Длительность лечения (койко-день)	Группа исследования					
	Основная		Промежуточная		Контрольная	
	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ
0	100,0	100,0–100,0	100,0	100,0–100,0	100,0	100,0 – 100,0
20	52,7	40,3–63,6	36,9	29,6–44,2	52,9	45,8–59,5
40	29,9	13,5–48,3	19,9	11,5–30,1	29,6	22,3–37,1
60	23,9	8,9–43,0	19,9	11,5–30,1	26,3	19,1–34,0
80	23,9	8,9–43,0	19,9	11,5–30,1	19,7	12,0–28,8
100	23,9	8,9–43,0	19,9	11,5–30,1	19,7	12,0–28,8
120	23,9	8,9–43,0	19,9	11,5–30,1	9,9	3,2–20,9

Проведенный анализ выявил существенные различия между анализируемыми группами. Так, медиана срока дожития в основной группе составила 28 [95% ДИ 10-39] койко-дней от начала наблюдения, в промежуточной группе составила 15 [95% ДИ 11-16] койко-дней от начала наблюдения и в контрольной группе составила 21 [95% ДИ 16-28] койко-день от начала наблюдения.

В первые дни летальность очень высокая во всех группах. Так, 75-й перцентиль срока дожития в основной группе составил 3 [95% ДИ 2-6] койко-дня от начала наблюдения, в промежуточной группе составил 5 [95% ДИ 3-5] койко-дней от начала наблюдения и в контрольной группе составил 7 [95% ДИ 6-11] койко-дней от начала наблюдения.

Проведенный анализ 25 перцентилей сроков дожития выявил, что в основной группе 25% пациентов демонстрировали продолжительность выживания более 49 [95% ДИ 38-∞] дней. В промежуточной группе данный показатель составил

37 [95% ДИ 32-∞] койко-дней. Наиболее благоприятные показатели долгосрочной выживаемости зарегистрированы в контрольной группе, где 25 перцентиль равен 61 [95% ДИ 33-108] койко-дню.

Таким образом, в реанимационном отделении стрептококки преимущественно выступали в качестве вторичных инвазивных агентов, демонстрируя при этом ряд клинико-эпидемиологических особенностей. Анализ выявил, что в промежуточной группе доля женщин была достоверно выше по сравнению с основной и контрольной группами. При этом возрастные характеристики также имели значимые различия: пациенты основной группы были в среднем моложе, чем в промежуточной и контрольной группах. Контрольная группа отличалась более высокой частотой сопутствующей патологии в анамнезе по сравнению с другими исследуемыми группами. Выделение стрептококков в монокультуре ассоциировалось с повышением риска развития сепсиса в 1,4 раза и полиорганной недостаточности в 1,2 раза. В случаях микробных ассоциаций со стрептококками наблюдалось увеличение риска сепсиса в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой.

Летальность в группах существенно не различалась (48,4% в основной, 57,1% в промежуточной и 57,3% в контрольной), однако динамика наступления летальных исходов была различной. Наиболее высокая летальность отмечалась в первые дни госпитализации во всех группах, однако в основной группе ранний критический период равен 3 койко-дням, а в промежуточной и контрольной – 5 и 7 койко-дням соответственно. Наихудший показатель среднесрочной выживаемости (медианный) отмечается в промежуточной группе (15 койко-дней). Наиболее благоприятные показатели долгосрочной выживаемости отмечаются в контрольной группе, где 25 перцентиль составляет более 61 койко-дня.

Эти данные подчеркивают значимость стрептококков как факторов риска тяжелых осложнений у пациентов.

## **ГЛАВА 7. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ НАПРАВЛЕНИЙ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ЗА СТРЕПТОКОККОВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА**

Стрептококковые инфекции входят в число наиболее значимых проблем здравоохранения во всех странах мира, что определяется повсеместным распространением стрептококков различных видов и значимым социально-экономическим ущербом. По данным Всемирной организации здравоохранения (2022), от инфекции, вызванной СГА, в мире ежегодно умирают более 500 тыс. человек [291].

Эпидемиологический надзор (мониторинг) за стрептококковыми заболеваниями строится на трех основных принципах [10, 26, 28, 51, 61]:

- информационно-аналитический;
- диагностический;
- управленческий.

Информационно-аналитическая подсистема является основой и включает в себя учет и регистрацию различных клинических форм стрептококковой инфекции, наблюдение за уровнем, структурой, динамикой заболеваемости, смертности и носительства основных видов стрептококков. Важнейшим компонентом информационно-аналитической подсистемы является полнота и достоверность поступающей информации.

Диагностическая подсистема является элементом эпидемиологического мониторинга, направленным на анализ проявлений стрептококковой инфекции в различных отделениях медицинской организации (МО) и среди различных групп пациентов, установление факторов риска развития стрептококковой инфекции в отделениях МО, дифференциацию случаев внутрибольничной инфекции и инфекции, имевшейся у пациента при поступлении в стационар, проведение эпидемиологического наблюдения в структурных подразделениях МО, включая

активное выявление и регистрацию случаев ИСМП, определение путей и факторов передачи возбудителей. Данная система включает ретроспективный и оперативный анализ эпидемической ситуации, что позволяет своевременно корректировать профилактические и противоэпидемические мероприятия.

Одним из ключевых направлений является мониторинг за широтой и структурой циркулирующих штаммов различных видов стрептококков в отделениях МО с изучением их молекулярно-биологических и генетических свойств, определением факторов вирулентности, механизмов резистентности к antimicrobial препаратам, дезинфицирующим и антисептическим средствам, что позволяет предсказать и более точно прогнозировать изменения эпидемической обстановки, фенотипических свойств, а также разрабатывать стратегии контроля antimicrobial резистентности и предупреждать формирование госпитальных штаммов возбудителя, критериями которого являются: наличие доминирующего вида микроорганизма (выражается частотой выделения и удельным весом в структуре микробной популяции), коэффициент видового разнообразия микроорганизмов, коэффициент разнообразия резистентных типов (серотипов, биоваров, плазмидоваров и т.д.) вида микроорганизма, коэффициент разнообразия генотипов (определяется на основе молекулярно-биологических (генетических) методов внутривидового типирования микроорганизмов). Все эти меры направлены на снижение заболеваемости и предупреждение вспышек стрептококковой инфекции в организованных коллективах и медицинских учреждениях.

Третьей подсистемой является управленческая, включающая комплекс мероприятий, направленных на организацию и координацию деятельности всех подсистем эпидемиологического надзора. Целью управленческой подсистемы является разработка управленческих решений, рекомендаций по планированию, организации и корректировке осуществляемых мероприятий, включая политику антибиотикопрофилактики среди пациентов различных отделений, издание нормативных документов, основанных на данных проведенной эпидемиологической диагностики (Рисунок 7.1).

Эпидемиологический надзор (мониторинг) за  
стрептококковой инфекцией в условиях медицинской организации



Рисунок 7.1 – Схема эпидемиологического надзора (мониторинга) за стрептококковой инфекцией в условиях медицинской организации

Результатом реализации системы эпидемиологического надзора должно стать определение ключевых факторов риска, необходимых для разработки обоснованных управленческих решений, которые впоследствии реализуются через систему профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Между тем, в практической деятельности не всё используется в равной мере, что, прежде всего, связано с оснащенностью и методическими возможностями клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций. Сбор первичной информации осуществляется в рамках официально действующих отчетно-учетных форм, а также анализа первичных медицинских документов (карты амбулаторных больных, истории развития ребенка и др.).

Данные отчетно-учетных форм не позволяют в полной мере установить картину распространенности инфекций, этиологически связанных со стрептококками различных видов. Кроме того, в системе эпидемиологического надзора не в полном объеме представлена инвазивная форма стрептококковой инфекции, что, вероятнее всего, связано с отсутствием в настоящее время стандартного определения случая инвазивной стрептококковой инфекции, что отражается на показателях выявляемости и регистрации инфекций. Следовательно, необходима разработка и формулирование критериев определения стандартного случая инвазивной стрептококковой инфекции.

Определение случая инвазивной стрептококковой инфекции представляет собой комплекс критериев, на основании которых врач принимает решение о наличии или отсутствии данного заболевания. Основываясь на критериях, предложенных Центром по контролю и профилактике заболеваний США (*Centers for Disease Control and Prevention*) по установлению случая инвазивной инфекции [271], нами предлагаются следующие критерии инвазивной стрептококковой инфекции (Таблица 7.1).

Таблица 7.1 – Критерии определения случаев инвазивной стрептококковой инфекции

	<b>Категория</b>	<b>Критерии</b>
1	Подтвержденный случай	Выделение стрептококков с помощью культивирования или молекулярных методов (ПЦР) из обычно стерильного* участка тела
2	Вероятный случай	Клинически тяжелые заболевания, такие как: синдром стрептококкового токсического шока (СТШ), некротизирующий фасциит, миозит, пневмония, септический артрит, менингит, перитонит, остеомиелит, послеродовой сепсис и целлюлит, с выделением стрептококков из нестерильного** участка тела, при которых не была выявлена другая бактериальная этиология
3	Подозрительный случай	Случай тяжелого заболевания, при котором имеются типичные клинические проявления инвазивной инфекции***, но при котором исследования еще не завершены, либо же исследование не проводилось
<p>Примечание:</p> <p>* - кровь, спинномозговая жидкость, суставная жидкость, перитонеальная жидкость, внутренние органы;</p> <p>** - горло, мокрота, рана, поверхностный абсцесс кожи, влагилице</p> <p>*** - синдром токсического шока (падение систолического артериального давления до уровня <math>\leq 90</math> мм рт. ст.), почечная недостаточность (уровень креатинина <math>\geq 177</math> мкмоль/л), коагулопатия (количество тромбоцитов <math>\leq 100 \times 10^9</math>/л), поражение печени (увеличение в 2 и более раза АЛТ, АСТ, общего билирубина), респираторный дистресс-синдром, наличие эритематозно-макулезной сыпи.</p>		

Таким образом, использование различных категорий определения случая инвазивной стрептококковой инфекции позволит на начальном этапе выявлять

заболевания, подлежащие учету среди пациентов, а также среди контактных лиц при раннем активном выявлении больных.

Для анализа эпидемической ситуации рекомендуется заполнять экстренное извещение установленной формы (форма 058/у) и регистрировать в журнале учета инфекционных заболеваний (форма 060/у) по месту выявления больного каждый подтвержденный или вероятный случай инвазивной стрептококковой инфекции, а также случай смерти и передавать информацию в территориальный центр Роспотребнадзора в течение 2 часов с момента установления диагноза, а экстренное извещение установленной формы направлять в течение 12 ч. При этом важно регистрировать каждый случай ИСИ не более одного раза в течение одной госпитализации, а также рекомендуется разделять случаи ИСИ по биологическому материалу, откуда был выделен стрептококк, поскольку многие медицинские учреждения не проводят рутинное культивирование материала из некоторых участков тела (плевральной жидкости, костной, суставной жидкости), для которых подозревается инфекция.

Кроме этого, рекомендуется обязательное расследование всех случаев инвазивной формы стрептококковой инфекции с целью установления этиологических и патогенетических особенностей, определения условий их возникновения с использованием разработанной нами анкеты (Приложение А).

Инвазивная стрептококковая инфекция характеризуется тяжестью и скоротечностью процессов, что приводит к развитию большого числа осложнений с последующим летальным исходом и только в случаях экспрессных методов диагностики поддается терапии [11]. На сегодняшний день имеются тест-системы трех поколений:

1. тесты на основе иммунохроматографии (ИХА);
2. тесты с использованием ПЦР;
3. тесты на основе реакции агглютинации (коагглютинация или латекс-агглютинация).

В условиях лечебно-профилактической организации наиболее удобным в применении с высокой специфичностью и чувствительностью считаются

тест-системы на основе ИХА. Данные тест-системы обеспечивают экспресс-идентификацию возбудителя непосредственно без этапа выделения возбудителя в чистой культуре, сокращая время анализа до 15–20 минут. В России и мире существует несколько экспрессных тест-систем для диагностики стрептококковых инфекций (преимущественно стрептококков группы А).

Наиболее популярными в мире являются:

1. BD Veritor System («Becton, Dickinson and Company», США);
2. QuikRead go Strep A test («Orion Diagnostica Oy», Финляндия);
3. Alere Strep A («Abbott», США);
4. OSOM Strep A Test («Sekisui Diagnostics», США);
5. BioSign Strep A («Biosign GmbH», Германия).

В настоящее время в Российской Федерации, согласно государственному реестру медицинских изделий, зарегистрированы и используются следующие тест-системы:

1. ИХА-СтрептоА (АО «ЭКОлаб», Россия). Регистрационный номер: РЗН 2019/9307; дата регистрации: 16.10.2024 г.;
2. ИХА-СтрептоВ (АО «ЭКОлаб», Россия). Регистрационный номер: РЗН 2025/24421; дата регистрации: 14.01.2025 г.;
3. РАПИД-Стрептококк-А-ИХА (ООО «РАПИД БИО», Россия). Регистрационный номер: РЗН 2024/23732; дата регистрации: 01.10.2024 г.;
4. СтрептоА-ИМБИАН-ИХА (ООО «ИМБИАН ЛАБ», Россия). Регистрационный номер: РЗН 2023/20478; дата регистрации: 03.07.2023 г.;
5. СтрептоВ-ИМБИАН-ИХА (ООО "ИМБИАН ЛАБ", Россия). Регистрационный номер: РЗН 2023/19964; дата регистрации: 04.04.2023 г.;
6. «Streptococ A-Cart-DAC» и «Strep B-Cart-DAC» (ООО «ДАК-СПЕКТРОМЕД», Республика Молдова). Регистрационный номер: РЗН 2013/1114; дата регистрации: 06.10.2022 г.;
7. «Стреп А Стик» и «Стреп Б Стик» («Новамед Лтд.», Израиль). Регистрационный номер: ФСЗ 2011/10378; дата регистрации: 21.02.2022 г.;

8. Streptatest (СТРЕПТАТЕСТ) (БИОСИНЕКС С. А. Франция).  
Регистрационный номер: РЗН 2020/12284; дата регистрации: 14.10.2020 г.;

9. OSOM Strep A Test ("Секисуи Диагностикс, ЛЛС", США).  
Регистрационный номер: ФСЗ 2012/12732; дата регистрации: 23.08.2012 г.

Для идентификации других видов (С, D, F и G, в том числе А и В) стрептококков в России зарегистрирован «Стрепто-латекс-тест» (АО «ЭКОлаб», Россия. Регистрационный номер: РЗН 2013/248; дата регистрации 08.07.2024 г.).

Полученные данные демонстрируют, что большинство экспресс-тестов на основе ИХА ориентировано исключительно на выявление стрептококков групп А и В, тогда как наше исследование показало, что большое клиническое значение имеют также и другие виды стрептококков, такие как *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. dysgalactiae*. Следовательно, необходима разработка и создание тест-систем для обнаружения стрептококков группы С, D, F и G.

Наиболее популярной и часто используемой в России является коммерческая иммунохроматографическая тест-система – «СТРЕПТАТЕСТ». Имеется ряд научных публикаций, которые свидетельствуют об эффективности данного экспрессного метода диагностики, используемого для выявления СГА при хирургических операциях у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей [20, 78]. Однако, следует отметить, что наличие отрицательного результата тест-системы не исключает стрептококковую этиологию и требует проведения дополнительного лабораторного подтверждения.

Таким образом, использование экспрессных методов диагностики позволит сократить сроки лечения пациента и соответственно длительность пребывания его в стационаре, а также предотвратить развитие особо тяжелых форм ИСИ (некротизирующий фасциит, миозит, сепсис, СТШ), что позволит уменьшить количество смертельных случаев и показатели инвалидизации среди пациентов.

Помимо определения вида микроорганизма в рамках диагностической подсистемы, рекомендуется определять групповую принадлежность стрептококков до уровня подвида, так как различные виды и подвиды способны проявлять разную тропность к тканям человека и могут вызывать разнообразные

патологические состояния. Кроме того, в последние годы, согласно данным литературы, отмечаются единичные случаи заболевания человека такими подвидами стрептококков, которые считались строгими патогенами животных [229, 275;].

Помимо этого, рекомендуется внедрение методов молекулярного типирования и полногеномного секвенирования. Это позволит более полно понять эпидемиологию стрептококковых инфекций, следить за изменением генетических свойств циркулирующих стрептококков и их возникающих вариантов, а также динамически отслеживать смену доминирующих штаммов, прогнозировать изменение эпидемической обстановки и предсказать появление инвазивных форм инфекции. На сегодняшний день генотипическое типирование возбудителей практически вытеснило серологическое типирование и широко используется в эпидемиологических исследованиях во всех странах мира.

В целях совершенствования эпидемиологического надзора и мониторинга на федеральном уровне рекомендуется создание отдела по лабораторной диагностике и микробиологическому мониторингу стрептококковой инфекции, функционирующего в структуре Референс-центра Министерства здравоохранения Российской Федерации по предупреждению распространения биологических угроз, связанных с распространением инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, а также возможностью профессиональных заболеваний вследствие выполнения работ с использованием патогенов. Создание такого отдела даст возможность:

1. устанавливать вид и подвида выделенных штаммов стрептококков;
2. более углубленно изучать биологические, молекулярно-генетические и геномные свойства выделенных штаммов стрептококков;
3. оперативно обнаруживать эпидемически значимые клоны стрептококков и предупреждать их распространение;
4. оказывать консультативно-методическую помощь при проведении лабораторных исследований;

5. координировать работу лабораторий, обучать специалистов и внедрять новые диагностические методы и технологии;
6. оказывать помощь при проведении мониторинга за циркулирующими штаммами и стрептококковой инфекцией в медицинских организациях на территориях субъектов Российской Федерации;
7. проводить научно-исследовательскую работу по разработке средств и методов профилактики.

В рамках мониторинга за циркулирующими штаммами стрептококков большое значение имеет слежение за резистентностью их к различным антимикробным препаратам, дезинфицирующим и антисептическим средствам, что позволит разрабатывать стратегии контроля антимикробной резистентности и предупреждать формирование госпитальных штаммов возбудителя. Осуществление динамического слежения за резистентностью к антимикробным препаратам даст возможность разрабатывать «паспорта резистентности» в различных отделениях медицинской организации, тем самым оптимизировав политику использования антибиотиков, а также позволит внедрить более эффективные подходы к сдерживанию и росту числа устойчивых штаммов. Кроме того, раннее выявление роста резистентности штаммов стрептококков и адекватный выбор антимикробных препаратов (периоперационная и интраоперационная антибиотикопрофилактика) сократит сроки госпитализации и минимизирует использование дорогостоящих резервных антибиотиков.

Особую настороженность и тревогу в результате настоящей научной работы вызывает выявление единичных случаев резистентных штаммов стрептококков к  $\beta$ -лактамам антимикробным препаратам (Таблица 7.2), так как традиционно они считаются препаратами первой линии при лечении стрептококковых инфекций. Это создает угрозу эффективной профилактики и лечения, а также увеличивает риск возможного внутрибольничного распространения резистентных штаммов. Подобные сообщения о случаях выявления культур *S. pyogenes* и *S. agalactiae*, умеренно резистентных или даже резистентных к пенициллину, встречаются в литературе [46, 88, 151, 178, 180, 211].

Таблица 7.2 – Случаи резистентности к β-лактамным антибиотикам стрептококков различных видов

Стрептококк Антибиотик	<i>S. pyogenes</i>			<i>S. agalactiae</i>			<i>S. dysgalactiae</i>		
	Ч	П	У	Ч	П	У	Ч	П	У
	% (n1) [n2]	% (n1) [n2]	% (n1) [n2]	% (n1) [n2]	% (n1) [n2]	% (n1) [n2]	% (n1) [n2]	% (n1) [n2]	% (n1) [n2]
Пенициллин	98,42 (561) [570]	0,0 (0) [570]	1,58 (9) [570]	99,25 (797) [803]	0,0 (0) [803]	0,75 (6) [803]	95,45 (21) [22]	0,0 (0) [22]	4,55 (1) [22]
Ампициллин	98,76 (159) [161]	0,0 (0) [161]	1,24 (2) [161]	99,22 (254) [256]	0,0 (0) [256]	0,78 (2) [256]	93,33 (14) [15]	0,0 (0) [15]	6,67 (1) [15]

Примечание: Ч – чувствительные штаммы, П – штаммы с промежуточной устойчивостью, У – устойчивые штаммы, n1 – абсолютное число, n2 – общее число полученных результатов при тестировании стрептококков

Согласно Российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам» (2024) [58], подготовленных на основе рекомендаций Европейского комитета по определению чувствительности к antimикробным препаратам (EUCAST, v.14.0), нечувствительные изоляты стрептококков групп А, В, С и G к пенициллинам встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов рекомендуется повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию для изучения и подтверждения полученного результата.

В целях реализации приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.12.2020 № 1366 «Об утверждении перечня референс-центров по отдельным видам медицинской деятельности в целях обеспечения системного мониторинга распространения antimикробной резистентности» и приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.10.2022 № 671н «Об утверждении Порядка организации деятельности референс-центров Министерства здравоохранения Российской Федерации, создаваемых на базе

медицинских и иных организаций, в целях предупреждения распространения биологических угроз (опасностей)», в 2020 году на территории Смоленской области создан Методический верификационный центр по вопросам антимикробной резистентности – референс-центр по клинической фармакологии, функционирующий на базе научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, целью которого является верификация сведений о биологической угрозе «распространение резистентности», поступающих в рамках медицинской деятельности от организаций, подведомственных Министерству здравоохранения Российской Федерации, организаций, подведомственных органам государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья, осуществляющих медицинскую деятельность.

Таким образом, реализация предложенных направлений позволит оптимизировать имеющуюся систему эпидемиологического мониторинга. Это в свою очередь, поможет определить истинные уровни заболеваемости, смертности и инвалидизации от различных форм стрептококковой инфекции и будет способствовать реализации своевременных и качественных профилактических и противоэпидемических мероприятий в медицинских организациях.

Интеграция экспрессных методов диагностики с комплексной системой эпидемиологического мониторинга, включающей надзор за молекулярно-генетическими и геномными свойствами штаммов стрептококков, а также за их устойчивостью к антимикробным препаратам, дезинфицирующим и антисептическим средствам позволит обеспечить эффективный контроль за распространением стрептококковой инфекции в условиях многопрофильного стационара, сократить сроки госпитализации, тем самым снизив затраты на лечение, а так же предотвратить внутрибольничные вспышки благодаря своевременному выявлению эпидемически значимых штаммов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стрептококки являются одними из наиболее распространенных возбудителей инфекционных заболеваний человека, а в последние десятилетия эпидемическая ситуация, связанная с распространением стрептококковых инфекций, остается напряженной во всех странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется более 616 миллионов случаев стрептококкового фарингита. Стрептококк группы А (СГА) является наиболее распространенной причиной заболеваемости и смертности при инфекционных заболеваниях и одним из основных патогенов человека, однако, по данным литературы, в последние годы отмечается рост числа заболеваний, вызванных стрептококками групп С и G (СГС/СГG) (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE), *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*) и другими видами стрептококков. Кроме того, в ряде исследований установлена частота инвазивных заболеваний, вызванных SDSE, практически равной количеству инвазивных заболеваний, вызванных *S. pyogenes*, что вызывает особую настороженность.

Установлено, что представители рода *Streptococcus* занимают одно из лидирующих мест в микробиологическом пейзаже многопрофильного стационара, занимая 4 место (11,18%). Спектр стрептококков представлен 39 видами, ведущее место среди которых занимают *S. agalactiae* (23,60%), *S. anginosus* (21,23%), *S. constellatus* (10,88%), *S. pyogenes* (8,57%), *S. oralis* (7,62%), *S. pneumoniae* (6,14%), *S. mitis* (3,05%) и *S. dysgalactiae* (3,05%). В отделениях гнойной хирургии, колопроктологии и хирургии стрептококки занимают второе место среди всего спектра выделенных микроорганизмов бактериальной природы (14,2%, 20,77% и 17,66% соответственно), в отделении гинекологии – 4 место (12,16%), а в отделении реанимации – 5 место (6,47%). Спектр стрептококков различается в зависимости от отделения. В отделении гнойной хирургии наибольший удельный вес принадлежит *S. pyogenes* (28,49%), *S. agalactiae* (21,97%), *S. anginosus* (16,47%), *S. constellatus* (9,68%)

и *S. dysgalactiae* (9,36%), в отделении колопроктологии – *S. anginosus* (41,7%), *S. constellatus* (16,92%), *S. agalactiae* (14,55%), в отделении хирургии – *S. anginosus* (40,0%), *S. constellatus* – (32,99%), в гинекологическом отделении – *S. agalactiae* (50,0%), *S. anginosus* (31,36%) и реанимационном отделении – *S. anginosus* (21,76%), *S. constellatus* (11,97%), *S. oralis* (11,15%), *S. agalactiae* (9,79%).

Изучение чувствительности стрептококков продемонстрировало неодинаковую чувствительность к антибиотикам стрептококков одного и того же вида в различных отделениях стационара. Выявление более 70% культур *S. agalactiae*, нечувствительных к тетрациклину, в отделениях гнойной хирургии, колопроктологии и более 90% культур в отделении гинекологии поднимает вопрос ограничения использования данного антибактериального препарата для лечения пациентов в этих отделениях. Особого внимания заслуживает вопрос роста множественной лекарственной устойчивости среди стрептококков. В отделении гнойной хирургии наибольшая доля полирезистентных штаммов обнаружена у *S. pyogenes* (35,92%) и *S. dysgalactiae* (23,53%). В отделении реанимации выделяется значительной долей полирезистентных штаммов *S. agalactiae* (30,85%) и *S. pneumoniae* (26,87%). В отделении гинекологии и колопроктологии наибольшая доля полирезистентных штаммов отмечена у *S. agalactiae* (21,02% и 21,01% соответственно). Кроме того, отмечается некоторое увеличение встречаемости полирезистентных штаммов *S. pyogenes* и *S. agalactiae* в реанимационном и гнойно-хирургическом отделениях.

За период с 2020 по 2022 гг. в отделении гнойной хирургии было выявлено 235 случаев инфекции кожи и мягких тканей с выделением монокультур стрептококков, наиболее частыми клиническими формами которого были абсцессы, флегмоны и инфицированные раны, при этом преобладали такие виды стрептококков, как *S. pyogenes*, *S. agalactiae* и *S. anginosus*. В 32 (13,62%) случаях была зарегистрирована инвазивная форма стрептококковой инфекции, из которых в 50,0% случаев выделялся *Streptococcus agalactiae*. Летальный исход зафиксирован в двух случаях, оба ассоциированы с *S. agalactiae*. Установлена

статистически значимая связь *S. agalactiae* (aOR=4,2), СД (aOR=3,47), ИБС (aOR=4,12) и ВЗЖКТ (aOR=19,5), а также возраст старше 52 лет с развитием ИСИ.

В отделении колопроктологии за период с 2020 по 2022 гг. зарегистрировано 226 случаев инфекции кожи и мягких тканей с выделением монокультур стрептококков, наиболее частыми клиническими формами которого были абсцессы эпителиально-копчикового хода и парапроктиты, при этом преобладали такие виды стрептококков, как *S. anginosus*, *S. constellatus* и *S. agalactiae*. Установлена обратная связь между *S. anginosus* и *S. constellatus* с вероятностью развития острого гнойного парапроктита (aOR=0,42 и aOR=0,31 соответственно). *S. agalactiae* увеличивал шанс острого парапроктита в (aOR=1,96), но снижал шанс абсцесса эпителиально-копчикового хода (aOR=0,38), тогда как *S. constellatus* повышал шанс его развития в 2,14 раза (aOR=2,14).

В реанимационном отделении за период с 2020 по 2022 гг. был выделен 91 случай инвазивной формы стрептококковой инфекции, которая развилась вторично на фоне первичных заболеваний, наиболее распространенными из которых были перитониты и острые кишечные непроходимости, при этом наиболее часто выделялись *S. pyogenes*, *S. constellatus* и *S. oralis*. Установлена статистически значимая связь ИБС с развития осложнений (aOR=4,71), тогда как *S. oralis* и *S. anginosus* имели обратную связь с вероятностью развития осложнений (aOR=0,2). Летальность составила 48,4%, причем наибольшее число летальных исходов зарегистрировано при выделении *S. pneumoniae* (71,43%, 5 летальных исходов из 7 случаев) и *S. pyogenes* (57,14%, 12 летальных исходов из 21 случая). Менее высокая, но значимая летальность отмечена при выделении *S. anginosus* (42,86%, 3 из 7), *S. constellatus* (41,67%, 5 из 12) и *S. agalactiae* (40,0%, 4 из 10). Наименьший уровень смертности наблюдался при выделении *S. oralis* (12,5%, 1 из 8). Кроме того, установлено, что развитие ПОН повышало риск смерти в 5,8 раза, отека легких и мозга – в 3,5 раза и ТЭЛА – в 3,3 раза.

В проведенном ретроспективном когортном исследовании было установлено, что в отделении гнойной хирургии различные клинические формы инфекции, связанные со стрептококками, чаще встречаются у мужчин как при выделении стрептококков в монокультуре, так и в микробных ассоциациях. Установлено, что монострептококковая инфекция без сопутствующей патологии в анамнезе ассоциирована, с одной стороны, со снижением риска проявления инфекции в виде абсцессов ( $RR=0,71$ ), а с другой стороны, связана с высоким риском развития флегмон ( $RR=12,88$ ). Полимикробная инфекция со стрептококками также характеризуется высоким риском проявления инфекции в виде флегмоны ( $RR=8,13$ ), а также развитием тяжелых клинических форм (некротический фасциит, миозит, целлюлит) заболевания ( $RR=8,13$ ). Особую настороженность вызывают случаи с сопутствующей патологией в анамнезе. В этой группе монострептококковая инфекция связана с риском проявления инфекции в виде флегмоны ( $RR=2,1$ ), а также риском развития осложнений ( $RR=1,5$ ), в особенности развитием сепсиса ( $RR=6,3$ ). Однако, для уточнения влияния стрептококков на частоту развития различных осложнений необходимы дальнейшие исследования с увеличенной выборкой.

В проведенном ретроспективном когортном исследовании было установлено, что в отделении колопроктологии различные клинические формы инфекции, связанные со стрептококками, чаще встречаются у мужчин как при выделении стрептококков в монокультуре, так и в микробных ассоциациях. В отделении колопроктологии у пациентов с отсутствием сопутствующей патологии в анамнезе риск проявления инфекции в виде абсцесса эпителиально-копчикового хода при выделении стрептококков в монокультуре был выше в 1,6 раза, по сравнению с контрольной группой. Несмотря на небольшое число осложнений в этой группе, их отсутствие в контрольной требует внимания, так как это может указывать на потенциальное влияние стрептококков на патогенез. При полимикробной инфекции со стрептококками потенциальных различий от контрольной группы выявлено не было. Единичный случай развития осложнений также подчеркивает необходимость дальнейшего изучения роли

стрептококков, выделенных в микробных ассоциациях. У пациентов с сопутствующей патологией в анамнезе при монострептококковой инфекции не было выявлено статистически значимых результатов. В группе с полимикробной инфекцией со стрептококками установлено, что риск проявления инфекции в виде острого гнойного парапроктита был выше в 1,96 раз, а частота осложнений достигала 14,3%. Это указывает на способность стрептококков, в особенности в микробных ассоциациях с другими микроорганизмами, утяжелять течение заболевания.

В реанимационном отделении стрептококки преимущественно выступали в качестве инвазивных агентов, демонстрируя при этом ряд клинко-эпидемиологических особенностей. Проведенное ретроспективное когортное исследование выявило, что в промежуточной группе доля женщин была достоверно выше по сравнению с основной и контрольной группами. При этом возрастные характеристики также имели значимые различия: пациенты основной группы были в среднем моложе, чем в промежуточной и контрольной группах.

Установлено, что выделение стрептококков в монокультуре ассоциировалось с повышением риска развития сепсиса в 1,4 раза и полиорганной недостаточности в 1,2 раза. В случаях микробных ассоциаций со стрептококками наблюдалось увеличение риска сепсиса в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой. Летальность в группах существенно не различалась (48,4% в основной, 57,1% в промежуточной и 57,3% в контрольной), однако динамика наступления летальных исходов была различной. Наиболее высокая летальность отмечалась в первые дни госпитализации во всех группах, однако в основной группе ранний критический период равен 3 койко-дням, по сравнению с промежуточной и контрольной (5 и 7 койко-дней соответственно). Наихудший показатель среднесрочной выживаемости (медианный) отмечается в промежуточной группе (15 койко-дней). Наиболее благоприятные показатели долгосрочной выживаемости отмечаются в контрольной группе, где 25 перцентиль составляет более 61 койко-дня. Эти данные подчеркивают значимость стрептококков

как факторов риска тяжелых осложнений у реанимационных пациентов, особенно при монострептококковой инфекции.

С целью оптимизации системы эпидемиологического мониторинга за стрептококковой инфекцией рекомендуется использование предложенных критериев стандартного определения случая инвазивной формы стрептококковой инфекции, как одной из тяжелых форм проявления стрептококковой инфекции. Помимо этого, для раннего выявления больных и определения возбудителя, предотвращения развития осложнений, сокращения сроков лечения и снижение развития летальных исходов предлагается использовать коммерческие экспрессные тест-системы. После первичного выделения возбудителя рекомендуется проведение углубленной лабораторной диагностики, включающей методы молекулярного типирования и полногеномного секвенирования для слежения за циркулирующей эпидемически значимых стрептококков. Важным является осуществление динамического слежения за резистентностью к antimicrobным препаратам, дезинфицирующим и антисептическим средствам, что позволит предсказать появление госпитальных штаммов возбудителя, разрабатывать «паспорта резистентности» различных отделений МО и тем самым оптимизировать политику использования антибиотиков в медицинских организациях. Полученные данные в результате исследования продемонстрировали, что большинство экспресс-тестов на основе ИХА ориентированы исключительно на выявление стрептококков групп А и В, тогда как наше исследование показало, что большое клиническое значение имеют так же и другие виды стрептококков, такие как *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. dysgalactiae*. Следовательно, необходима разработка и создание тест-систем для обнаружения стрептококков группы С, D, F и G.

В целях совершенствования эпидемиологического надзора и мониторинга на федеральном уровне рекомендуется создание отдела по лабораторной диагностике и микробиологическому мониторингу стрептококковой инфекции, функционирующего в структуре Референс-центра Министерства здравоохранения Российской Федерации по предупреждению распространения биологических

угроз, связанных с распространением инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, а также возможностью профессиональных заболеваний вследствие выполнения работ с использованием патогенов.

Все вышеперечисленное позволит оптимизировать систему эпидемиологического надзора за стрептококковой инфекцией в целом среди населения в условиях внебольничных и в медицинских организациях различного профиля, направленного на эффективную реализацию своевременных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование демонстрирует значимую роль бактерий рода *Streptococcus* в микробиологическом пейзаже многопрофильного стационара, где они занимают 4 место (11,18%) среди всех выделенных микроорганизмов. За период с 2018 по 2022 гг. удельный вес стрептококков в общей структуре микроорганизмов увеличился с 9,99% [95% ДИ 9,52-10,49] до 13,14% [95% ДИ 12,64-13,65] ( $\chi^2=76,7$ ,  $p<0,0001$ ). За анализируемый период отмечено достоверное снижение удельного веса *S. agalactiae* в общей структуре выделенных стрептококков и увеличение доли таких стрептококков, как *S. oralis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. vestibularis* и *S. parasanguinis*.

2. Изучение чувствительности возбудителей к антимикробным препаратам продемонстрировало ее неодинаковую активность у стрептококков одного и того же вида в различных отделениях стационара. Значительная доля культур *S. pyogenes*, *S. agalactiae* и *S. dysgalactiae* проявляла резистентность к тетрациклину, эритромицину и клиндамицину во всех анализируемых отделениях. Штаммы *S. constellatus* были наиболее устойчивы к действию цефепима, а *S. anginosus* – к действию цефуроксима. В гнойно-хирургическом отделении доля полирезистентных штаммов *S. pyogenes* с 2017 по 2021 гг. увеличилась с 25,89% до 41,07%, *S. agalactiae* – с 17,5% до 36,67%, *S. dysgalactiae* – с 25,0% до 40,0%. В реанимационном отделении доля полирезистентных штаммов *S. pyogenes* увеличилась с 16,67% до 27,27%, а штаммов *S. agalactiae* с 31,25% до 40,91%.

3. Выявлены особенности клинико-эпидемиологических проявлений заболеваний, вызванных стрептококками различных видов:

– в гнойно-хирургическом отделении соотношение мужчин и женщин составило 19:1, медианный возраст которых был равен 47 (IQR=20) и 42 (IQR=20) года соответственно. Установлена статистически значимая связь *S. agalactiae* с развитием инвазивной формы стрептококковой инфекции (aOR=4,2 [95% ДИ 1,20-14,70]), возрастом старше 52 лет и такими сопутствующими заболеваниями,

как СД (aOR=3,47 [95% ДИ 1,29-9,28]), ИБС (aOR=4,12 [95% ДИ 1,30-13,12]), ВЗЖКТ (aOR=19,49 [95% ДИ 2,77-137,0]). Монострептококковая инфекция, независимо от наличия или отсутствия сопутствующей патологии в анамнезе, ассоциирована с большим риском проявления инфекции в виде флегмоны (RR=12,9 [95% ДИ 3,10-53,57]; RR=2,1 [95% ДИ 1,34-3,28]), по сравнению с группой отсутствия стрептококков. При полимикробной инфекции со стрептококками также выявлен высокий риск проявления инфекции в виде флегмоны (RR=8,13 [95% ДИ 1,78-37,16]; RR=1,67 [95% ДИ 1,05-2,66]), тяжелых форм заболевания (некротический фасциит, миозит, целлюлит) (RR=8,13 [95% ДИ 0,93-71,22]; RR=1,52 [1,09-2,12]) и развития осложнений (RR=1,5 [95% ДИ 1,08-2,01]);

– в отделении колопроктологии соотношение мужчин и женщин составило 6:1, медианный возраст которых был равен 35 (IQR=17) и 36 (IQR=24) лет соответственно. Установлена обратная связь между *S. anginosus* (aOR=0,42 [95% ДИ 0,20-0,88]) и *S. constellatus* (aOR=0,31 [95% ДИ 0,14-0,73]) с вероятностью развития острого гнойного парапроктита. В то же время *S. agalactiae* увеличивал шанс острого парапроктита (aOR=1,96; 95% ДИ 1,03-3,70) и демонстрировал обратную связь с абсцессом эпителиально-копчикового хода (aOR=0,38 [95% ДИ 0,19–0,73]). Напротив, *S. constellatus* увеличивал риск развития абсцесса эпителиально-копчикового хода (aOR=2,14 [95% ДИ 1,12-4,06]). При монострептококковой инфекции у пациентов без сопутствующей патологии в анамнезе риск проявления инфекции в виде абсцесса эпителиально-копчикового хода был выше в 1,54 раза (RR=1,54 [95% ДИ 1,16-2,06]) по сравнению с группой отсутствия выделения стрептококков. У пациентов с наличием сопутствующих заболеваний в анамнезе полимикробная инфекция со стрептококками ассоциирована с проявлением инфекции в виде острого гнойного парапроктита (RR=1,96 [95% ДИ 1,27-3,04]);

– в реанимационном отделении соотношение мужчин и женщин составило 1:1, медианный возраст которых был равен 60 (IQR=23) и 70 (IQR=27,5) лет соответственно. Установлена обратная связь *S. oralis* и *S. anginosus*

с вероятностью развития осложнений (aOR=0,20 и aOR=0,23 соответственно). Наибольшее число летальных исходов зарегистрировано при выделении *S. pneumoniae* (71,43%) и *S. pyogenes* (57,14%). Развитие таких осложнений, как ПОН, ТЭЛА, отек легких и мозга статистически значимо увеличивало риск наступления смерти. Монострептококковая и полимикробная инфекция со стрептококками статистически значимо ассоциирована с риском развития сепсиса (RR=1,43 [95% ДИ 1,15-1,81]; RR=1,28 [95% ДИ 1,06-1,54]). Наиболее высокая летальность отмечалась в первые дни госпитализации во всех группах, однако в основной группе ранний критический период равен 3 койко-дням, по сравнению с промежуточной и контрольной (5 и 7 койко-дней соответственно).

4. Научно обоснованы и предложены направления совершенствования системы эпидемиологического мониторинга за стрептококковой инфекцией в условиях медицинской организации, элементами которого являются: комплексный микробиологический мониторинг, включающий видовую идентификацию стрептококков, изучение их биологических и молекулярно-генетических свойств, уделяя особое внимание факторам вирулентности, механизмам резистентности к антимикробным препаратам, дезинфектантам и антисептикам, что позволит разрабатывать эффективные стратегии контроля антибиотикорезистентности и предотвращать формирование госпитальных штаммов; совершенствование диагностики за счет внедрения экспресс-тест-систем для выявления стрептококков и использование предложенных критериев стандартного определения случая ИСИ в практической деятельности структурных подразделений медицинской организации; создание на федеральном уровне отдела по лабораторной диагностике и микробиологическому мониторингу стрептококковой инфекции.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработка, создание экспрессных тест-систем для обнаружения стрептококков группы С, D, F и G в целях ранней диагностики инфекции и назначения адекватной терапии.

2. Использование предложенных критериев стандартного определения случая инвазивной формы стрептококковой инфекции.

3. Осуществление обязательного расследования всех случаев инвазивной формы стрептококковой инфекции с целью установления этиологических и патогенетических особенностей, определения условий их возникновения.

4. Создание отдела по лабораторной диагностике и микробиологическому мониторингу стрептококковой инфекции в структуре Референс-центра Министерства здравоохранения Российской Федерации по предупреждению распространения биологических угроз, связанных с распространением инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, а также возможностью профессиональных заболеваний вследствие выполнения работ с использованием патогенов.

5. Осуществление сравнительного мониторинга резистентности по различным отделениям многопрофильного стационара с разработкой «паспорта резистентности».

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Анализ частоты тяжелых форм стрептококковой инфекции, связанных со стрептококками групп С, D, F и G.
2. Расчёт социально-экономического и демографического бремени инвазивной стрептококковой инфекции с учётом клинических проявлений в Российской Федерации в целом и по отдельным регионам страны.
3. Сравнительное изучение различных клинико-эпидемиологических проявлений ИСИ, связанных с различными видами стрептококка.
4. Углубленные молекулярно-генетические исследования штаммов стрептококков, циркулирующих среди пациентов различных отделений.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВЗЖКТ – воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ДИ – 95% доверительный интервал

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНО – злокачественное новообразование

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей

ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства

ИПИ – инвазивная пневмококковая инфекция

иСГА – инвазивная стрептококковая (группы А) инфекция

ИСИ – инвазивная стрептококковая инфекция

КРР – колоректальный рак

ЛИС – лабораторная информационная система

МКБ-10 - международная классификация болезней 10-го пересмотра

МО – медицинская организация

МПК – минимальная подавляющая концентрация

ПОН – полиорганная недостаточность

СГВ – стрептококки группы В

СГG – стрептококки группы G

СГА – стрептококки группы А

СГС – стрептококки группы С

СД – сахарный диабет

СПИД – синдром приобретённого иммунного дефицита

СТШ – синдром токсического шока

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЦНС – центральная нервная система

aOR – скорректированные отношения шансов (Adjusted Odds ratio, англ.)

BPPL – список приоритетных бактериальных патогенов (Bacterial priority pathogens list, англ.)

CDC – центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, на англ.)

cOR – нескорректированные отношения шансов (Anadjusted Odds ratio, англ.)

COVID-19 – CoronaVirus Disease 2019

EUCAST – Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, англ.)

HR – отношение рисков (Hazard ratio, англ.)

IQR – межквартильный размах (Interquartile range, англ.)

Me – медиана

MLST – мультилокусное секвенирование (Multilocus sequence typing, англ.)

MLSB – макролид-линкозамид-стрептограмин В тип лекарственной устойчивости

OR – отношение шансов (Odds ratio, англ.)

RR – относительный риск (Relative risk, англ.)

SAG – стрептококки группы Anginosus

SD – стандартное отклонение

SDSD – *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae*

SDSE – *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

SGSG – *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*

ST – секвенс-тип (Sequence type, англ.)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адгезивная и антагонистическая активность микрофлоры полости рта больных злокачественными образованиями языка / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, С. Н. Лебедев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 10. – С. 719-722.
2. Аксенова, А. В. Эпидемиологические аспекты стрептококковых и постстрептококковых заболеваний в Российской Федерации на современном этапе / А. В. Аксенова, Д. В. Абельдяев, Е. В. Глушкова // Клиницист. – 2020. – Т. 14, № 1-2. – С. 14-23.
3. Аксенова, А.В. Постстрептококковые заболевания в клинической практике / А.В. Аксенова, Н.А. Шостак, О.А. Гусева // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81, № 2. – С. 39-43.
4. Анализ отдаленных результатов эффективности и формирования адаптивного иммунитета при применении разных препаратов и схем вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А. Д. Протасов, А. В. Жестков, М. П. Костинов [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 12-2. – С. 165-174.
5. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014-2017» / Н. В. Иванчик, А. Н. Чагарян, М. В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 230-237.
6. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014-2017» / Н. В. Иванчик, М. В. Сухорукова, А. Н. Чагарян [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 40-45.

7. Баранов, А. А. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций / А. А. Баранов, Н. И. Брико, Л. С. Намазова-Баранова // Лечащий врач. – 2012. – № 4. – С. 79.
8. Брико, Н. И. Инвазивная стрептококковая (группы А) инфекция: взгляд на проблему (обзор) / Н. И. Брико, Н. А. Малышев, В. И. Покровский // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 11. – С. 65-68.
9. Брико, Н. И. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы / Н. И. Брико, В. А. Коршунов, К. С. Ломоносов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 1. – С. 28-42.
10. Брико, Н. И. Стратегия и тактика эпидемиологического надзора за стрептококковой инфекцией / Н. И. Брико // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 2. – С. 103-107.
11. Брико, Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика стрептококковой (группы А) инвазивной инфекции / Н. Брико, Н. Малышев, В. Покровский // Врач. – 2006. – № 14. – С. 16-18.
12. Бурова, Л. А. Основные факторы патогенности *Streptococcus pyogenes* / Л. А. Бурова, А. А. Тотолян // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 33-50.
13. В Европе растет распространенность инвазивных стрептококковых инфекций группы А среди детей. Есть летальные исходы // Всемирная организация здравоохранения. – URL: <https://www.who.int/europe/ru/news/item/12-12-2022-increase-in-invasive-group-a-streptococcal-infections-among-children-in-europe--including-fatalities>. – Текст : электронный.
14. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции / Н. И. Брико, И. В. Фельдблюм, А. В. Бикмиева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 1-2. – С. 37-43.
15. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Н.И. Брико [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 550-558.

16. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Методические рекомендации / С. Н. Авдеев, М. Х. Алыева, А. А. Баранов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 9-2. – С. 3-23.
17. Видовое разнообразие стрептококков, выделенных в отделениях гнойной хирургии и колопроктологии многопрофильного стационара, и их антибиотикорезистентность / А. О. Кайтуков, Е. В. Глушкова, Е. А. Дымент [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 49-55.
18. Видовое разнообразие стрептококков при локальных и системных инфекциях / Д. Д. Исмагуллин, П. В. Бочкарева, И. В. Бажутова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2023. – Т. 68, № 10. – С. 597-603.
19. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии / С. Н. Авдеев, А. В. Дехнич, А. А. Зайцев [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 295-355.
20. 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. Актуальные вопросы. – 2015. – № 4. – С. 27-33.
21. Глушкова, Е.В. Эпидемиологические и молекулярно-биологические аспекты стрептококковой (группы А) инфекции : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.02.02 / Глушкова Екатерина Владимировна; [Место защиты: Центр науч.-исслед. ин-т эпидемиологии Роспотребнадзора]. – Москва, 2018. – 176 с.
22. Гостищев, В. К. Стрептококковая инфекция в хирургии / В. К. Гостищев, К. В. Липатов, Е. А. Комарова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 12. – С. 14-17.

23. Диагностика и профилактика инфекций, вызванных *Streptococcus agalactiae*, у беременных и новорожденных / С. Л. Зациорская, А. А. Крысанова, В. О. Хван [и др.] // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 3. – С. 33-36.
24. Диагностика, профилактика и лечение перинатальной *Streptococcus agalactiae* инфекции / Н. В. Садова, А. Л. Заплатников, О. Ю. Шипулина [и др.] // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 22. – С. 1334-1335.
25. Дмитриев, А. В. Молекулярная эпидемиология патогенных стрептококков группы В / А. В. Дмитриев, Е. В. Шаклеина // Ж. микробиол. – 2003. – № 4. – С. 83-92.
26. Домонова, Э.А. Эпидемиологический надзор за инфекциями ToRCH-группы с использованием современных диагностических решений на основе молекулярно-биологических методов: диссертация ... доктора медицинских наук: 3.2.2. / Домонова Эльвира Алексеевна; [Место защиты: Центр. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии Роспотребнадзора]. – Москва, 2025. – 505 с.
27. Евсикова, М. М. Боль в горле и  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А / М. М. Евсикова // Российская оториноларингология. – 2018. – № 1(92). – С. 50-53.
28. Жарков, Д.А. Особенности клинико-эпидемиологических проявлений и диагностики стрептококковой инфекции в организованных воинских коллективах: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.02.02. / Жарков Денис Александрович; [Место защиты: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России]. – Санкт-Петербург, 2019. – 149 с.
29. Значение факторов патогенности некоторых видов стрептококков и клебсиелл при определении их этиологической роли в развитии воспалительных процессов респираторного тракта / Л. А. Краева, Е. С. Кунилова, О. А. Бургасова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 121-128.
30. Ильясов, Ю. Ю. Геномный полиморфизм *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* / Ю. Ю. Ильясов, А. В. Дмитриев // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 90-96.

31. Ильясов, Ю. Ю. Спектр антибиотикорезистентности клинических изолятов стрептококков групп С и G, патогенных для человека / Ю. Ю. Ильясов, Е. С. Лыгина, А. В. Дмитриев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 235-238.
32. Иммунологические и эпидемиологические аспекты иммуногенности капсульного полисахарида *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3 в составе пневмококковых вакцин / А. Е. Зайцев, Е. А. Курбатова, Н. Б. Егорова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – № 1. – С. 72-82.
33. Инвазивная стрептококковая инфекция группы А с молниеносным течением у детей / С. Б. Яцышина, М. В. Мамошина, М. А. Елькина [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т. 13, № 6. – С. 1009-1017.
34. Инфекции мягких тканей стрептококковой этиологии в гнойно-хирургическом отделении многопрофильного стационара / А. О. Кайтуков, Е. В. Глушкова, Н. И. Брико [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2025. – Т. 24, № 2. – С. 14-23.
35. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации (состояние проблемы в начале XXI века) / Т. В. Припутневич, Л. А. Любасовская, М. П. Шувалова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 2. – С. 133-141.
36. Инфекционная заболеваемость в закрытых учреждениях длительного ухода в «доковидный период» / В. Г. Акимкин, Н. Г. Давидова, С. В. Углева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 107-116.
37. Киреева, А.Г. Генетические детерминанты патогенности штаммов стрептококков групп А,С и G, циркулирующих во Вьетнаме : диссертация ... кандидата биологических наук : 1.5.11 / Киреева Александра Геннадьевна; [Место защиты: ФКУН «Российский науч.-исслед. противочумный ин-т «Микроб» Роспотребнадзора]. – Саратов, 2024. – 140 с.

38. Клинико-эпидемиологическая характеристика скарлатины в России / Е. В. Глушкова, А. Ю. Бражников, С. В. Краснова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 14-25.
39. Клинические проявления скарлатины у детей в мегаполисе на современном этапе / Н. И. Брико, Н. В. Никитин, Е. В. Глушкова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2024. – Т. 30, № 4. – С. 336-347.
40. Коваленко, Е. А. Экспресс-идентификация острого стрептококкового тонзиллофарингита в педиатрической практике: обзор литературы и результаты исследования / Е. А. Коваленко, И. А. Дронов // Поликлиника. – 2019. – № 5-1. – С. 39-42.
41. Костюкова, Н. Н. Факторы патогенности пневмококка и их протективные свойства / Н. Н. Костюкова, В. А. Бехало // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2014. – № 3. – С. 67-77.
42. Микрофлора при заболеваниях ЛОР-органов и нервной системы у больных региона Московской области / А. Ю. Миронов, К. И. Савицкая, А. А. Воробьев, М. В. Нестерова // Вестник оториноларингологии. – 2001. – № 4. – С. 31-35.
43. Молекулярная эпидемиология инфекций, вызываемых стрептококками группы В у беременных и новорожденных, и разработка профилактических вакцин / В. А. Васильева, Е. В. Шипицына, К. В. Шалепо, А. М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 5. – С. 62-73.
44. Молекулярно-генетическая, фенотипическая и филогенетическая характеристики штаммов *Streptococcus pneumoniae* в оценке их эпидемиологической роли / Ю. Н. Урбан, Е. А. Воропаева, С. С. Афанасьев [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 83-93.
45. Молекулярно-генетические детерминанты вирулентности *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных и новорождённых Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 2010-2023 годах / К. В. Шалепо, Т. А. Хуснутдинова, О. В. Будилова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2024. – Т. 101, № 2. – С. 217-226.

46. Мониторинг антибиотикорезистентности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и новорожденных в 2010-2022 гг / Т. А. Хуснутдинова, К. В. Шалепо, О. В. Будиловская [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 194-200.
47. Нормальная беременность (клинические рекомендации) // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 4(30). – С. 48-78.
48. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. / Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с. – ISBN 978-5-7508-2132-7.
49. Поиск новых генетических детерминант *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* / А. В. Дмитриев, А. М. Киселев, А. Г. Киреева [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 42-50.
50. Покровский, В. И. Стрептококки и стрептококкозы / В. И. Покровский, Н. И. Брико, Л. А. Ряпис. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006. – 541 с. – ISBN 5-9704-0183-8.
51. Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции / Н. И. Брико, Н. Ф. Дмитриева, Д. А. Клейменов [и др.] // Федеральные клинические рекомендации. – М., 2013 – 43 с.
52. Распространенность и клинико-эпидемиологическая характеристика генерализованных форм стрептококковой (группы А) инфекции / В. И. Покровский, Н. И. Брико, Н. А. Малышев [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 4. – С. 26-31.
53. Резистентность к антимикробным препаратам стрептококков различных видов в отделениях многопрофильного стационара / А.О. Кайтуков, Е.В. Глушкова, Н.И. Брико [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2025. – Т. 27, № 1. – С. 101-110.
54. Резистентность различных серогрупп *Streptococcus* spp. к антимикробным препаратам / А. С. Степанов, Н. В. Васильева, Е. С. Щербина [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 55-58.

55. Роль дисбиоза кишечника в этиологии и профилактике колоректального рака (научный обзор) / С. В. Мулендеев, И. А. Соловьев, К. Г. Шостка [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – № 4(65). – С. 55-60.
56. Роль кишечной микробиоты в колоректальном канцерогенезе (обзор литературы) / М. А. Сухина, И. А. Лягина, А. Л. Сафин [и др.] // Колопроктология. – 2021. – Т. 20, № 1(75). – С. 68-76.
57. Роль образовательного компонента в формировании приверженности населения к вакцинации против пневмококковой инфекции / Н.И. Брико, В. А. Коршунов, А. Я. Миндлина [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 92-97.
58. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. Год утверждения (частота пересмотра): 2024 (пересмотр ежегодно). — МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2024. — 192 с.
59. Рост числа случаев скарлатины и инвазивной стрептококковой инфекции группы А – данные по нескольким странам // Всемирная организация здравоохранения. – URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>. – Текст : электронный.
60. Ряпис, Л. А. Современная таксономия, классификация и номенклатура стрептококков / Л. А. Ряпис, Н. И. Брико // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2008. – № 6. – С. 98-102.
61. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы / В. Г. Акимкин, Т. А. Семененко, К. Ф. Хафизов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2024. – Т. 101, № 2. – С. 163-172.
62. Стрептококки и пневмококки: Высшее медицинское образование / А. А. Баранов, Н. И. Брико, Л. С. Намазова-Баранова, Л. А. Ряпис. – Ростов-на-Дону: Общество с ограниченной ответственностью «Феникс», 2013. – 301 с. – (Медицина). – ISBN 978-5-222-21027-7.

63. Стрептококки: общая характеристика и методы лабораторной диагностики / Л. А. Ряпис [и др.] ; под ред. Н. И. Брико. – Москва : Мед. информ. агентство (МИА), 2009. – ISBN 978-5-89481-773-6.
64. Стрептококковая (группы А) инфекция в России: состояние проблемы и тенденции развития / Н.И. Брико, Е.В. Глушкова, Е.П. Какорина, Н.В. Никитин // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 7-16.
65. Стрептококковая инфекция группы А: ее значение и диагностика / И. А. Иськова, И. Л. Кляритская, Т. А. Цапьяк, В. В. Кривой // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – № 1. – С. 32-36.
66. Таксономическая структура клинических изолятов *Streptococcus Spp.* на основании масс-спектрометрической дифференцировки / И. А. Рябинин, Н. П. Ремнева, Т. В. Фионова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 40-45.
67. Тотолян, А. А. Стрептококки группы В в патологии человека / А. А. Тотолян ; Тотолян А. А., Суворов А. Н., Дмитриев А. В. ; под общ. ред. А. А. Тотоляна. – Санкт-Петербург : Человек, 2009. – 211 с. – ISBN 978-5-93339-133-3.
68. Уровни кардиоспецифичных биомаркеров и показатели трехлетней выживаемости у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью и внебольничной пневмонией / В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая, И. Д. Медведев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 6. – С. 96-104.
69. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / А. Г. Чучалин, Н. И. Брико, С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 19-34.
70. Характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных инвазивными пневмококковыми инфекциями, с использованием высокопроизводительного секвенирования / К. О. Миронов, В. И. Корчагин, Ю. В. Михайлова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – № 2. – С. 113-118.

71. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей : российские национальные рекомендации / [Багненко С. Ф. и др.; пред. ред. совета: В. С. Савельев; ред. совет.: Б. Р. Гельфанд и др.]; Российское о-во хирургов, Российская ассоц. специалистов по хирургическим инфекциям, Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, Межрегиональная ассоц. по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Ассоц. флебологов России. – Москва : Компания «БОРГЕС», 2009. – 89 с. – ISBN 978-5-91482-029-6.
72. Хронический тонзиллит и ангина. Иммунологические и клинические аспекты / С. Карпищенко, В. Свистушкин, Г. В. Лавренова [и др.]. – 4-е издание, исправленное и дополненное. – Санкт-Петербург : Общество с ограниченной ответственностью "Издательство «Диалог», 2020. – 264 с. – ISBN 978-5-8469-0121-6.
73. Частота выявления ДНК *Streptococcus agalactiae* у женщин репродуктивного возраста города Москвы / В. С. Смирнова, Э. А. Домонова, Т. С. Скачкова, О. Ю. Шипулина // Молекулярная диагностика 2017 : сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 18–20 апреля 2017 года. Том 1. – Москва: ООО фирма «Юлис», 2017. – С. 404-405.
74. Частота заболеваний, вызываемых стрептококками группы А, среди инвазивных инфекций мягких тканей, и характеристика возбудителя / Н. И. Брико, Е. В. Глушкова, А. Г. Носик [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2014. – № 5. – С. 24-31.
75. Частота и факторы риска колонизации беременных женщин стрептококками группы В / В. О. Хван, Е. В. Шипицына, С. Л. Зациорская [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 6. – С. 44-58.
76. Черкасский, Б. Л. Руководство по общей эпидемиологии / Б. Л. Черкасский. – Москва, 2001. – 560 с. – ISBN 5-225-04551-0.
77. Чувствительность к антибиотикам стрептококков группы А различных emt генотипов, выделенных от больных инвазивными и неинвазивными инфекциями мягких тканей / Н. И. Брико, Н. Ф. Дмитриева, Д. А. Клейменов [и др.] //

Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 67-72.

78. Экспресс-диагностика стрептококковых тонзиллитов эпидемиологической практике / Д. А. Жарков, А. А. Кузин, С. А. Свистунов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 102-108.

79. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в России / Н. И. Брико, Н. Н. Цапкова, В. А. Сухова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16, № 5(96). – С. 16-21.

80. Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование "SPECTRUM") / Р. С. Козлов, А. А. Муравьев, А. Н. Чагарян [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 127-137.

81. Эпидемиология пневмококковых инфекций в многопрофильном стационаре Москвы / А. С. Самохина, Д. С. Ерышова, Е. Н. Бурмистрова [и др.] // Практическая пульмонология. – 2023. – № 1. – С. 51-57.

82. Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae*, выделенных у лиц старше 18 лет: здоровых носителей, пациентов с острым средним отитом, внебольничной пневмонией и инвазивной пневмококковой инфекцией (исследование «SPECTRUM») / А. А. Муравьев, А. Н. Чагарян, Н. В. Иванчик [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 275-281.

83. Эпидемиология серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей на фоне универсальной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции / И. Н. Протасова, С. В. Сидоренко, И. В. Фельдблюм, Н. В. Бахарева // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 54-66.

84. Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью / А. А. Бобылев, С. А. Рачина, С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 3. – С. 293-301.

85. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования / И. А. Захаренков, С. А. Рачина, Н. Н. Дехнич [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 36-42.
86. A collagen-binding adhesin, Acb, and ten other putative MSCRAMM and pilus family proteins of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (*Streptococcus bovis* Group, biotype I) / J. Sillanpää, S.R. Nallapareddy, X. Qin [et al.] // *Journal of bacteriology*. – 2009. – Vol. 191. – № 21. – P. 6643-6653.
87. A rare case of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* human zoonotic infection / S.S. Chennapragada, K. Ramphul, B.J. Barnett [et al.] // *Cureus*. – 2018. – Vol. 10. – № 7.
88. A Review of the Impact of Streptococcal Infections and Antimicrobial Resistance on Human Health / R. Gergova, V. Boyanov, A. Muhtarova [et al.] // *Antibiotics*. – 2024. – Vol. 13. – № 4. – P. 360.
89. A study of small-colony,  $\beta$ -haemolytic, Lancefield group C streptococci within the *anginosus* group: description of *Streptococcus constellatus* subsp. *pharyngis* subsp. nov., associated with the human throat and pharyngitis / R.A. Whiley, L.M.C. Hall, J.M. Hardie [et al.] // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. – 1999. – Vol. 49. – № 4. – P. 1443-1449.
90. A survey of antibiotic resistance patterns among Group A *Streptococcus* isolated from invasive and non-invasive infections in Cape Town, South Africa / K. Rampersadh, K. C. Engel, M. E. Engel [et al.] // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10. – № 13. – P. e33694.
91. A systematic review of the burden of vaccine preventable pneumococcal disease in UK adults / Ja. D. Chalmers, Ja. Campling, A. Dicker [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 1-11.
92. A type VII secretion system of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* contributes to gut colonization and the development of colon tumors / J.C. Taylor, X. Gao, J. Xu [et al.] // *PLoS pathogens*. – 2021. – Vol. 17. – № 1. – P. e1009182.

93. Abdulmir, A.S. Molecular detection, quantification, and isolation of *Streptococcus gallolyticus* bacteria colonizing colorectal tumors: inflammation-driven potential of carcinogenesis via IL-1, COX-2, and IL-8 / A.S. Abdulmir, R.R. Hafidh, F.A. Bakar // *Molecular cancer*. – 2010. – Vol. 9. – P. 1-18.
94. Adult invasive and noninvasive infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in France from 2006 to 2010 / J. Loubinoux, C. Plainvert, G. Collobert [et al.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2013. – Vol. 51. – № 8. – P. 2724-2727.
95. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium / V. Purohit, J.C. Bode, C. Bode [et al.] // *Alcohol*. – 2008. – Vol. 42. – № 5. – P. 349-361.
96. Alhazmi, A. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in Alberta, Canada, from 2003 to 2013 / A. Alhazmi, D. Hurteau, G.J. Tyrrell // *Journal of clinical microbiology*. – 2016. – Vol. 54. – № 7. – P. 1774-1781.
97. Amábile-Cuevas, C. F. Comparative in vitro activity of moxifloxacin by E-test against *Streptococcus pyogenes* / C. F. Amábile-Cuevas, C. Hermida-Escobedo, R. Vivar // *Clinical infectious diseases*. – 2001. – Vol. 32. – № Supplement\_1. – P. S30-S32.
98. Antimicrobial resistance profile and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients suspected of pneumococcal infections in Ethiopia / B. Sharew, F. Moges, G. Yismaw [et al.] // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2021. – Vol. 20. – №1. – P. 1-7.
99. Antimicrobial resistance rates of *Streptococcus pyogenes* in a Greek tertiary care hospital: 6-year data and / G. Meletis, A. L. Ketikidis, N. Floropoulou [et al.] // *New Microbiologica*. – 2023. – Vol. 46. – № 1. – P. 37-42.
100. Asam, D. Molecular pathogenicity of *S. treptococcus anginosus* / D. Asam, B. Spellerberg // *Molecular Oral Microbiology*. – 2014. – Vol. 29. – № 4. – P. 145-155.
101. Assessment of periodontitis and its role in viridans streptococcal bacteremia and infective endocarditis / S. Dhotre, V. Jahagirdar, N. Suryawanshi [et al.] // *Indian heart journal*. – 2018. – Vol. 70. – № 2. – P. 225-232.

102. Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon / R.S. Klein, R.A. Recco, M.T. Catalano [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1977. – Vol. 297. – № 15. – P. 800-802.
103. Avire, N. Ja. A Review of *Streptococcus pyogenes*: Public Health Risk Factors, Prevention and Control / N. Ja. Avire, H. Whiley, K. Ross // *Pathogens*. – 2021. – Vol. 10. – № 2. – P. 248.
104. Bacteraemia caused by beta-haemolytic streptococci in North Queensland: changing trends over a 14-year period / P. Harris, D.A. Siew, M. Proud [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2011. – Vol. 17. – № 8. – P. 1216-1222.
105. Bacteremia caused by group G streptococci, Taiwan / C. H. Liao, L. C. Liu, Y. T. Huang [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 14. – № 5. – P. 837-840.
106. Baltimore, R. S. Consequences of prophylaxis for group B streptococcal infections of the neonate / R. S. Baltimore // *Seminars in perinatology*. – 2007. – Vol. 31. – № 1. – P. 33-38.
107. Banks, D. J. The fundamental contribution of phages to GAS evolution, genome diversification and strain emergence / D. J. Banks, S. B. Beres, J. M. Musser // *Trends in Microbiology*. – 2002. – Vol. 10. – № 11. – P. 515-521.
108. Baracco, G.J. Infections Caused by Group C and G *Streptococcus* (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* and Others): Epidemiological and Clinical Aspects. / G.J. Baracco // *Microbiology spectrum*. – 2019. – Vol. 7. – № 2. – P. – 10.1128/microbiolspec.gpp3-0016-2018.
109. Barnett, T.C. The fall and rise of Group A *Streptococcus* diseases / T.C. Barnett, A.C. Bowen, J. R. Carapetis // *Epidemiology & Infection*. – 2019. – Vol. 147. – P. e4.
110. Bentley, R. W. Intrageneric structure of *Streptococcus* based on comparative analysis of small-subunit rRNA sequences / R.W. Bentley, J.A. Leigh, M.D. Collins // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. – 1991. – Vol. 41. – № 4. – P. 487-494.
111. Berge, A. PAM, a novel plasminogen-binding protein from *Streptococcus pyogenes* / A. Berge, U. Sjöbring // *Journal of Biological Chemistry*. – 1993. – Vol. 268. – № 34. – P. 25417-25424.

112. Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria / W. B. Whitman, F. Rainey, P. Kämpfer [et al.]. – New York : Published by John Wiley & Sons, Inc., in association with Bergey's Manual Trust, 2016. – 4 p.
113. Beta-Haemolytic group A, C and G streptococcal infections in southern Hungary: A 10-year population-based retrospective survey (2008–2017) and a review of the literature / M. Gajdács, M. Ábrók, A. Lázár [et al.] // *Infection and Drug Resistance*. – 2020. – Vol. 13. – P. 4739-4749.
114. Bloodstream infection due to  $\beta$ -hemolytic streptococci: a population-based comparative analysis / K. B. Laupland, K. Pasquill, E. C. Parfitt [et al.] // *Infection*. – 2019. – Vol. 47. – № 6. – P. 1021-1025.
115. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15 / B. Wahl, K. L. O'Brien, A. Greenbaum [et al.] // *The Lancet Global Health*. – 2018. – Vol. 6. – № 7. – P. e744-e757.
116. Case-control study: Determination of potential risk factors for the colonization of healthy volunteers with *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* / J. Dumke, T. Vollmer, O. Akkermann [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 5. – P. e0176515.
117. Changing Epidemiology of Group B Streptococcal Colonization / M. E. Hickman, M. A. Rench, P. Ferrieri [et al.] // *Pediatrics*. – 1999. – Vol. 104. – № 2. – P. 203-209.
118. Characterization of Group C and G Streptococcal Strains That Cause Streptococcal Toxic Shock Syndrome / S. Hashikawa, M. Furushita, T. Ohkura [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2004. – Vol. 42. – № 1. – P. 186-192.
119. Clinical and microbiological outcomes in patients with *Streptococcus anginosus* group bacteraemia identified through use of a rapid microarray assay / E. Wenzler, V. Chandrasekaran, P. Salvador [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2015. – Vol. 64. – № 11. – P. 1369-1374.
120. Clinical and molecular epidemiological features of critically ill patients with invasive group A *Streptococcus* infections: a Belgian multicenter case-series / M. Peetermans, V. Matheussen, C. Moerman [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 19.

121. Clinical Aspects and Disease Severity of *Streptococcus dysgalactiae* Subspecies *equisimilis* Bacteremia, Finland / V. Nevanlinna, J. Aittoniemi, R. Huttunen [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2024. – Vol. 30. – № 9. – P. 1770.
122. Clinical aspects of invasive infections with *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* in Japan: differences with respect to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* infections / T. Takahashi, K. Sunaoshi, K. Sunakawa [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2010. – Vol. 16. – № 8. – P. 1097-1103.
123. Clinical Characteristics of Infections Caused by *Streptococcus Anginosus* Group / Sh. Jiang, M. Li, T. Fu [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 9032.
124. Clinical Features and Outcomes of *Streptococcus anginosus* Group Infective Endocarditis: A Multicenter Matched Cohort Study / F. Escrihuela-Vidal, L. E. López-Cortés, L. Escolà-Vergé [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 8. – № 6.
125. Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis / A. Boleij, M.M. van Gelder, D.W. Swinkels [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 53. – № 9. – P. 870-878.
126. Clinical presentations and epidemiology of  $\beta$ -haemolytic streptococcal bacteraemia: a population-based study / S. Rantala, J. Vuopio-Varkila, R. Vuento [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2009. – Vol. 15. – № 3. – P. 286-288.
127. Clonal clusters and virulence factors of group C and G *Streptococcus* causing severe infections, Manitoba, Canada, 2012–2014 / S. A. Lothar, B. Dufault, P. Lagacé-Wiens [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 23. – № 7. – P. 1092-1101.
128. Clonal expansion of multidrug-resistant *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* causing bacteremia, Japan, 2005–2021 / K. Shinohara, K. Murase, Y. Tsuchido [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 29. – № 3. – P. 528.
129. Colorectal cancer associated with *Streptococcus anginosus* bacteremia and liver abscesses / U. Masood, A. Sharma, D. Lowe [et al.] // *Case reports in gastroenterology*. – 2017. – Vol. 10. – № 3. – P. 769-774.

130. Colorectal cancer specific conditions promote *Streptococcus gallolyticus* gut colonization / L. Aymeric, F. Donnadieu, C. Mulet [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2018. – Vol. 115. – № 2. – P. E283-E291.
131. Complete genome sequencing and analysis of a Lancefield group G *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strain causing streptococcal toxic shock syndrome (STSS) / Y. Shimomura, K. Okumura, T. Kirikae [et al.] // BMC Genomics. – 2011. – Vol. 12. – № 1. – P. 1-17.
132. Contribution of *Streptococcus anginosus* to infections caused by groups C and G streptococci, southern India / S. Reissmann, C. Friedrichs, R. Rajkumari [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 16. – № 4. – P. 656-663.
133. Couture-Cossette A. et al. Secular trends in incidence of invasive beta-hemolytic streptococci and efficacy of adjunctive therapy in Quebec, Canada, 1996-2016 / A. Couture-Cossette, A. Carignan, A. Mercier [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13. – № 10. – P. e0206289.
134. Cunningham, M. W. Pathogenesis of group a streptococcal infections / M. W. Cunningham // Clinical Microbiology Reviews. – 2000. – Vol. 13. – № 3. – P. 470-511.
135. Decline in macrolide resistance rates among *Streptococcus pyogenes* causing pharyngitis in children isolated in Italy / G. Gherardi, D. Petrelli, M. C. Di Luca [et al.] // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 34. – P. 1797-1802.
136. Determination of 16S rRNA sequences of *Streptococcus mitis* and *Streptococcus gordonii* and phylogenetic relationships among members of the genus *Streptococcus* / Y. Kawamura, X.G. Hou, F. Sultana [et al.] // International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. – 1995. – Vol. 45. – № 2. – P. 406-408.
137. Development of a broad-spectrum epitope-based vaccine against *Streptococcus pneumoniae* / M. Nahian, M. Shahab, M. R. Khan [et al.] // PloS one. – 2025. – Vol. 20. – № 1. – P. e0317216.
138. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A *Streptococcus* / M. J. Walker, T. C. Barnett, J. N. Cole [et al.] // Clinical Microbiology Reviews. – 2014. – Vol. 27. – № 2. – P. 264-301.

139. Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their infants / S.M. Hansen, N. Uldbjerg, M. Kilian [et al.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2004. – Vol. 42. – № 1. – P. 83-89.
140. Early-onset neonatal sepsis / K.A. Simonsen, A.L. Anderson-Berry, S.F. Delair [et al.] // *Clinical microbiology reviews*. – 2014. – Vol. 27. – № 1. – P. 21-47.
141. Edwards, M. S. *Streptococcus agalactiae* (group B *Streptococcus*) / M.S. Edwards // *Principles and practice of infectious diseases*. – 1986. – P. 1155-1161.
142. Effectiveness of adjunctive clindamycin in  $\beta$ -lactam antibiotic-treated patients with invasive  $\beta$ -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study / A. Babiker, X. Li, J. R. Strich [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 21. – № 5. – P. 697-710.
143. Emergence of invasive *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in Spain (2012-2022): genomic insights and clinical correlations / G.L. de Egea, A. González-Díaz, R.J. Olsen [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2025. – Vol. 153. – P. 107778.
144. Emergence of macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* emm12 in southern Taiwan from 2000 to 2019 / W. C. Tsai, C. F. Shen, Y. L. Lin [et al.] // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2021. – Vol. 54. – № 6. – P. 1086-1093.
145. Emergence of multidrug-resistant and-hypervirulent *Streptococcus agalactiae* in Bulgarian patients / R. T. Gergova, A. Muhtarova, V. M. Tsitou [et al.] // *Balkan Medical Journal*. – 2021. – Vol. 38. – № 2. – P. 143.
146. Emergence of scarlet fever *Streptococcus pyogenes* emm 12 clones in Hong Kong is associated with toxin acquisition and multidrug resistance / M.R. Davies, M.T. Holden, P. Coupland [et al.] // *Nature genetics*. – 2015. – Vol. 47. – № 1. – P. 84-87.
147. Emergent invasive group A *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, United States, 2015–2018 / S. Chochua, J. Rivers, S. Mathis [et al.] // *Emerging infectious diseases*. – 2019. – Vol. 25. – № 8. – P. 1543.
148. Emm Types and clusters and macrolide resistance of pediatric group A streptococcal isolates in Central Greece during 2011-2017 / I. N. Grivea, G. A.

Syrogianopoulos, A. N. Michoula [et al.] // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15. – № 5. – P. e0232777.

149. emm Typing Overview and Guidelines // Centers for Disease Control and Prevention. – URL: <https://www.cdc.gov/strep-lab/php/group-a-strep/emm-typing.html>. – Текст : электронный.

150. Epidemiological analysis of Group A Streptococcus infections in a hospital in Beijing, China / H. Li, L. Zhou, Y. Zhao [et al.] // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 39. – № 12. – P. 2361-2371.

151. Epidemiological characterization of Streptococcus pyogenes isolated from patients with multiple onsets of pharyngitis / T. Ogawa, Y. Terao, H. Sakata [et al.] // FEMS microbiology letters. – 2011. – Vol. 318. – № 2. – P. 143-151.

152. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors / E. Backhaus, S. Berg, R. Andersson [et al.] // BMC infectious diseases. – 2016. – Vol. 16. – P. 1-12.

153. Epidemiology of severe Streptococcus pyogenes disease in Europe / T.L. Lamagni, J. Darenberg, B Luca-Harari [et al.] // Journal of clinical microbiology. – 2008. – Vol. 46. – № 7. – P. 2359-2367.

154. Epidemiology of Streptococcus agalactiae colonization in Germany / N. Brimil, E. Barthell, U. Heindrichs [et al.] // International Journal of Medical Microbiology. – 2006. – Vol. 296. – № 1. – P. 39-44.

155. Evolving antibiotic resistance in Group B Streptococci causing invasive infant disease: 1970–2021 / E. M. Sabroske, M. A. S. Iglesias, M. Rench [et al.] // Pediatric Research. – 2023. – Vol. 93. – № 7. – P. 2067-2071.

156. Extension of the Lancefield classification for group A streptococci by addition of 22 new M protein gene sequence types from clinical isolates: emm103 to emm124 / R. F. Facklam, D. R. Martin, M. Lovgren [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 34. – № 1. – P. 28-38.

157. Facklam, R. What happened to the streptococci: Overview of taxonomic and nomenclature changes / R. Facklam // Clinical Microbiology Reviews. – 2002. – Vol. 15. – № 4. – P. 613-630.

158. Fikar, C.R. Streptococcus bovis meningitis in a neonate / C.R. Fikar, J. Levy // American Journal of Diseases of Children. – 1979. – Vol. 133. – № 11. – P. 1149-1150.
159. Folz, K.E. Streptokinase is dispensable in Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis infections of human dendritic cells / K.E. Folz, N. Siemens // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15. – № 1. – P. 2723.
160. Furfaro, L. L. Perinatal streptococcus agalactiae epidemiology and surveillance targets / L. L. Furfaro, M. S. Payne, B. J. Chang // Clinical Microbiology Reviews. – 2018. – Vol. 31. – № 4. – P. e00049-18.
161. Furuichi, M. Sites of infection associated with Streptococcus anginosus group among children / M. Furuichi, Y. Horikoshi // Journal of Infection and Chemotherapy. – 2018. – Vol. 24. – № 2. – P. 99-102.
162. Gallocin A, an atypical two-peptide bacteriocin secreted by Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus / A. Proutière, L. du Merle, M. Garcia-Lopez [et al.] // bioRxiv. – 2022. – P. 2022.12. 05.519244.
163. Gallocin A, an atypical two-peptide bacteriocin with intramolecular disulfide bonds required for activity / A. Proutière, L. Du Merle, M. Garcia-Lopez [et al.] // Microbiology spectrum. – 2023. – Vol. 11. – № 2. – P. e05085-22.
164. Gallocin-derived Engineered Peptides Targeting EGFR and VEGFR in Colorectal Cancer: A Bioinformatic Approach / B. Kavyani, F. Saffari, A. Afgar [et al.] // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2024. – Vol. 24. – № 18. – P. 1599-1614.
165. Genetic modification of Streptococcus dysgalactiae by natural transformation / M. T. Mårli, O. Oppegaard, D. Porcellato [et al.] // mSphere. – 2024. – Vol. 9. – № 7. – P. e00214-24.
166. Genetic relationships deduced from emm and multilocus sequence typing of invasive Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis and S. canis recovered from isolates collected in the United States / Y. Ahmad, R.E. Gertz Jr, Z. Li [et al.] // Journal of clinical microbiology. – 2009. – Vol. 47. – № 7. – P. 2046-2054.
167. Genome sequence of Streptococcus gallolyticus: insights into its adaptation to the bovine rumen and its ability to cause endocarditis / C. Rusniok, E. Couvé, V. Da Cunha [et al.] // Journal of bacteriology. – 2010. – Vol. 192. – № 8. – P. 2266-2276.

168. Genomic diversity and evolution within the species *Streptococcus agalactiae* / M. Brochet, E. Couvé, M. Zouine [et al.] // *Microbes and infection*. – 2006. – Vol. 8. – № 5. – P. 1227-1243.
169. Genomic Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* Isolated in a Tertiary Hospital in Beijing, China, from 2018 to 2022 / Sh. Fan, N. Duan, W. Chen [et al.] // *Pathogens*. – 2023. – Vol. 12. – № 2. – P. 284.
170. Genomics, evolution, and molecular epidemiology of the *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* complex (SBSEC) / C. Jans, L. Meile, C. Lacroix [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2015. – Vol. 33. – P. 419-436.
171. Geographical migration and fitness dynamics of *Streptococcus pneumoniae* / S. Belman, N. Lefrancq, S. Nzenze [et al.] // *Nature*. – 2024. – Vol. 631. – № 8020. – P. 386-392.
172. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022 // World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>. – Текст : электронный.
173. Global genomic epidemiology of *Streptococcus pyogenes* / M. G. Jespersen, M. R. Davies, J. A. Lacey [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2020. – Vol. 86. – P. 104609.
174. Group A streptococcal disease in paediatric inpatients: a European perspective / N. P. Boeddha, L. Atkins, R. De Groot [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2023. – Vol. 182. – № 2. – P. 697-706.
175. Group A *Streptococcus* Meningitis in Adults, Denmark / H. Nielsen, M. Storgaard, Ja. Helweg-Larsen [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 29. – № 9. – P. 1937.
176. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis / K.M. Edmond, C. Kortsalioudaki, S. Scott O’Sullivan [et al.] // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – № 9815. – P. 547-556.
177. Hamada, S. Molecular and genomic characterization of pathogenic traits of group a streptococcus pyogenes / S. Hamada, S. Kawabata, I. Nakagawa // *Proceedings of the*

Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences. – 2015. – Vol. 91. – № 10. – P. 539-559.

178. Hayes, K. A review of antibiotic resistance in Group B Streptococcus: the story so far / K. Hayes, F. O'halloran, L. Cotter // *Critical Reviews in Microbiology*. – 2020. – Vol. 46. – № 3. – P. 253-269.

179. Higginbottom, C. The incidence of Streptococcus bovis in cattle / C. Higginbottom, D.W.F. Wheeler // *The Journal of Agricultural Science*. – 1954. – Vol. 44. – № 4. – P. 434-442.

180. High isolation rate of MDR group B streptococci with reduced penicillin susceptibility in Japan / T. Seki, K. Kimura, M. E. Reid [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2015. – Vol. 70. – № 10. – P. 2725-2728.

181. Hospital burden of pneumococcal disease in Spain (2016–2022): A retrospective study / R. Gil-Prieto, V. Hernandez-Barrera, P. Marín-García [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2025. – Vol. 21. – № 1. – P. 2437915.

182. Humar, D. Streptolysin S and necrotising infections produced by group G streptococcus / D. Humar, V. Datta, D. J. Bast // *The Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – № 9301. – P. 124-129.

183. Hussain, Z. Scarlet fever infections rise to nearly 30 000, UKHSA reports / Z. Hussain // *BMJ: British Medical Journal*. – 2022. – P. o3059.

184. Identification of novel cps locus polymorphisms in nontypable group B Streptococcus / S. V. Ramaswamy, L. C. Madoff, L. C. Paoletti [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2006. – Vol. 55. – № 6. – P. 775-783.

185. Identifying genetic determinants of Streptococcus pyogenes-host interactions in a murine intact skin infection model / R. V. Wilkening, Ch. Langouët-Astrié, M. M. Severn [et al.] // *Cell Reports*. – 2023. – Vol. 42. – № 11. – P. 113332.

186. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality / Z.B. Harboe, T. Dalby, D. M. Weinberger [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 59. – № 8. – P. 1066-1073.

187. Impact of invasive and noninvasive pneumococcal diseases on adult populations: risk factors and vaccination status / H. Kahraman, P. Yıldız, Ş. Yılmaz [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2025. – Vol. 25. – №1. – P. 172.
188. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (pcv13) on invasive pneumococcal disease and carriage in Alaska / M.G. Bruce, R. Singleton, L. Bulkow [et al.] // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33. – № 38. – P. 4813-4819.
189. In vitro активность макролидных антибиотиков в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации: «Status praesens» / Р. С. Козлов, Н. В. Иванчик, А. В. Микотина, А. В. Дехнич // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2024. – Т. 26, № 3. – С. 318-326.
190. Incidence and Outcomes of Pneumonia in Patients With Heart Failure / L. Shen, P. S. Jhund, J. J. V. McMurray [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77. – № 16. – P. 1961-1973.
191. Increase in pediatric invasive group A streptococcal infections // Centers for Disease Control and Prevention. – URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/123007>. – Текст : электронный.
192. Increase in scarlet fever notifications in the United Kingdom, 2013/2014 / R. Guy, C. Williams, N. Irvine [et al.] // *Euro Surveill*. – 2014. – Vol. 19. – № 12. – P. 20749.
193. Increased cytotoxicity and streptolysin O activity in group G streptococcal strains causing invasive tissue infections / N. Siemens, B.R. Kittang, B. Chakrakodi [et al.] // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – № 1. – P. 16945.
194. Increased incidence of invasive group A streptococcal disease in Ireland, 2012 to 2013 / M. Meehan, S. Murchan, S. Bergin [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2013. – Vol. 18. – № 33. – P. 20556.
195. Increased incidence of invasive group A streptococcal infections in Sweden, January 2012–February 2013 / J. Darenberg, B. Henriques-Normark, T. Lepp [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2013. – Vol. 18. – № 14.
196. Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A *Streptococcus* infection – multi-country // World Health Organization. – URL:

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>. – Текст : электронный.

197. Increasing burden of invasive group B streptococcal disease in nonpregnant adults, 1990–2007 / T.H. Skoff, M.M. Farley, S. Petit [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 49. – № 1. – P. 85-92.

198. Increasing macrolide resistance among *Streptococcus agalactiae* causing invasive disease in non-pregnant adults was driven by a single capsular-transformed lineage, Portugal, 2009 to 2015 / E. Lopes, T. Fernandes, M. P. Machado [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2018. – Vol. 23. – № 21. – P. 1700473.

199. Integrative Reverse Genetic Analysis Identifies Polymorphisms Contributing to Decreased Antimicrobial Agent Susceptibility in *Streptococcus pyogenes* / S. B. Beres, L. Zhu, L. Pruitt [et al.] // *MBio*. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. e03618.

200. Intrapartum antibiotic chemoprophylaxis policies for the prevention of group B streptococcal disease worldwide: systematic review / K. Le Doare, M. O’Driscoll, K. Turner [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2017. – Vol. 65 (suppl\_2). – P. S143-S151.

201. Invasive group A, B, C and G streptococcal infections in Denmark 1999–2002: epidemiological and clinical aspects / K. Ekelund, P. Skinhøj, J. Madsen [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2005. – Vol. 11. – № 7. – P. 569-576.

202. Invasive group A, C and G streptococcal disease in western Norway: virulence gene profiles, clinical features and outcomes / B.R. Kittang, T. Bruun, N. Langeland [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2011. – Vol. 17. – № 3. – P. 358-364.

203. Invasive Group A Streptococcal Infections among People Who Inject Drugs and People Experiencing Homelessness in the United States, 2010-2017 / S. J. Valenciano, J. Onukwube, M. W. Spiller [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 73. – № 11. – P. E3718-E3726.

204. Invasive group A streptococcal infections requiring admission to ICU: a nationwide, multicenter, retrospective study (ISTRE study) / A. Orioux, R. Prevel, M. Dumery [et al.] // *Critical Care*. – 2024. – Vol. 28. – № 1. – P. 4.

205. Invasive pneumococcal disease and long-term outcomes in children: A 20-year population cohort study / K. A. Versluys, D. T. Eurich, T. J. Marrie [et al.] // *The Lancet Regional Health - Americas*. – 2022. – Vol. 14. – P. 100341.
206. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder / M. Inghammar, G. Engström, G. Kahlmeter [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2013. – Vol. 19. – № 12. – P. 1148-1154.
207. Issa, E. From Normal Flora to Brain Abscesses: A Review of *Streptococcus intermedius* / E. Issa, T. Salloum, S. Tokajian // *Frontiers in Microbiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 826.
208. Jacobsson, K. A novel family of fibrinogen-binding proteins in *Streptococcus agalactiae* / K. Jacobsson // *Veterinary Microbiology*. – 2003. – Vol. 96. – № 1. – P. 103-113.
209. Jensen, A. Delineation of *Streptococcus dysgalactiae*, its subspecies, and its clinical and phylogenetic relationship to *Streptococcus pyogenes* / A. Jensen, M. Kilian // *Journal of clinical microbiology*. – 2012. – Vol. 50. – № 1. – P. 113-126.
210. Jensen, A. Taxonomy of the Anginosus group of the genus *Streptococcus* and description of *Streptococcus anginosus* subsp. *whileyi* subsp. nov. and *Streptococcus constellatus* subsp. *viborgensis* subsp. Nov / A. Jensen, T. Hoshino M. Kilian // *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. – 2013. – Vol. 63. – № Pt\_7. – P. 2506-2519.
211. Khademi, F. Group B streptococcus drug resistance in pregnant women in Iran: a meta-analysis / F. Khademi, A. Sahebkar // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2020. – Vol. 59. – № 5. – P. 635-642.
212. Kuryłek, A. Virulence factors of *Streptococcus anginosus* – a molecular perspective / A. Kuryłek, M. Stasiak, I. Kern-Zdanowicz // *Frontiers in Microbiology*. – 2022. – Vol. 13.
213. Leung, T.N.H. Group A *Streptococcus* disease in Hong Kong children: an overview / T.N.H. Leung, K.L. Hon, A.K.C. Leung // *Hong Kong Medical Journal*. – 2018. – Vol. 24. – P. 593-601.

214. Lindahl, G. Surface proteins of *Streptococcus agalactiae* and related proteins in other bacterial pathogens / G. Lindahl, M. Stålhammar-Carlemalm, T. Areschoug // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2005. – Vol. 18. – № 1. – P. 102-127.
215. Maternal colonization with group B *Streptococcus* and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses / N. J. Russell, A.C. Seale, M. O'Driscoll [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2017. – Vol. 65 (suppl\_2). – P. S100-S111.
216. May, P.J. The inequitable burden of group A streptococcal diseases in Indigenous Australians / P.J. May, A.C. Bowen, J.R. Carapetis // *Medical Journal of Australia*. – 2016. – Vol. 205. – № 5. – P. 201-203.
217. McCoy, W.C. Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid; report of a case / W.C. McCoy, J.M. Mason 3rd // *Journal of the Medical Association of the State of Alabama*. – 1951. – Vol. 21. – № 6. – P. 162-166.
218. Molecular Characterization of Invasive *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, Japan / T. Wajima, M. Morozumi, S. Hanada [et al.] // *Emerging infectious diseases*. – 2016. – Vol. 22. – № 2. – P. 247–254.
219. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease / J. N. Cole, V. Nizet, T. C. Barnett, M. J. Walker // *Nature Reviews Microbiology*. – 2011. – Vol. 9. – № 10. – P. 724-736.
220. Morbidity and mortality in critically ill patients with invasive group A streptococcus infection: an observational study / V. Björck, L. I. Pålman, M. Bodelsson [et al.] // *Critical Care*. – 2020. – Vol. 24. – № 1. – P. 1-10.
221. Mosaic prophages with horizontally acquired genes account for the emergence and diversification of the globally disseminated M1t1 clone of *Streptococcus pyogenes* / R. K. Aziz, R. A. Edwards, M. Kotb [et al.] // *Journal of Bacteriology*. – 2005. – Vol. 187. – № 10. – P. 3311-3318.
222. Multilocus sequence typing system for group B streptococcus / N. Jones, J.F. Bohnsack, S. Takahashi [et al.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2003. – Vol. 41. – № 6. – P. 2530-2536.

223. Multiple liver abscesses caused by streptococcus constellatus: a case report / N. Takeuchi, H. Naito, T. Yumoto [et al.] // *Surgical Infections Case Reports*. – 2017. – Vol. 2. – № 1. – P. 61-64.
224. National case series of group A streptococcus pleural empyema in children: clinical and microbiological features / V. Holdstock, J. Twynam-Perkins, T. Bradnock [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 23. – № 2. – P. 154-156.
225. Nationwide laboratory-based surveillance of invasive beta-haemolytic streptococci in Denmark from 2005 to 2011 / L.M. Lambertsen, H. Ingels, H.C. Schønheyder [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2014. – Vol. 20. – № 4. – P. O216-O223.
226. NCBI Taxonomy: A comprehensive update on curation, resources and tools / C. L. Schoch, S. Ciufu, M. Domrachev [et al.] // *Database*. – 2020. – Vol. 2020. – P. baaa062.
227. Neonatal Sepsis Caused by Streptococcus gallolyticus Complicated with Pulmonary Hypertension: A Case-Report and a Systematic Literature Review / Z. Iliodromiti, M. Tsaousi, K. Kitsou [et al.] // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12. – №12. – P. 3116.
228. New algorithms and methods to estimate maximum-likelihood phylogenies: assessing the performance of PhyML 3.0 / S. Guindon, J.F. Dufayard, V. Lefort [et al.] // *Systematic biology*. – 2010. – Vol. 59. – № 3. – P. 307-321.
229. New Insights on Streptococcus dysgalactiae subsp. dysgalactiae Isolates / C. Alves-Barroco, J. Caço, C. Roma-Rodrigues [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 686413.
230. New tricks from an old cow: infective endocarditis caused by Streptococcus dysgalactiae subsp. dysgalactiae / S. Jordal, M. Glambek, O. Oppegaard [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2015. – Vol. 53. – № 2. – P. 731-734.
231. Niedzielski, A. High prevalence of Streptococcus pneumoniae in adenoids and nasopharynx in preschool children with recurrent upper respiratory tract infections in Poland—distribution of serotypes and drug resistance patterns / A. Niedzielski, I. Korona-Glowniak, A. Malm // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2013. – Vol. 19. – P. 54-50.

232. Oppegaard, O. Beta-haemolytic group A, C and G streptococcal infections in Western Norway: a 15-year retrospective survey / O. Oppegaard, H. Mylvaganam, B.R. Kittang // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2015. – Vol. 21. – № 2. – P. 171-178.
233. Outbreak of scarlet fever associated with emm12 type group A Streptococcus in 2011 in Shanghai, China / M. Chen, W. Yao, X. Wang [et al.] // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2012. – Vol. 31. – № 9. – P. e158-e162.
234. Pediatric invasive pneumococcal disease in Bolívar, Colombia: a descriptive cross-sectional study / W.C. Rodríguez, A.F. Mora-Salamanca, J. Santacruz-Arias [et al.] // *Le Infezioni in Medicina*. – 2024. – Vol. 32. – № 4. – P. 506.
235. Pilarczyk-Zurek, M. The Clinical View on Streptococcus anginosus Group – Opportunistic Pathogens Coming Out of Hiding / M. Pilarczyk-Zurek, I. Sitkiewicz, J. Koziel // *Frontiers in Microbiology*. – 2022. – Vol. 13.
236. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England / A. J. Van Hoek, C. L. Sheppard, N. J. Andrews [et al.] // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32. – № 34. – P. 4349-4355.
237. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in young healthy children after pneumococcal conjugate vaccine in Turkey / A. Arvas, H. Çokuğraş, E. Gür [et al.] // *Balkan Medical Journal*. – 2017. – Vol. 34. – № 4.
238. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis–related bacteremia / P.B. Lockhart, M.T. Brennan, M. Thornhill [et al.] // *The Journal of the American Dental Association*. – 2009. – Vol. 140. – № 10. – P. 1238-1244.
239. Population genomic molecular epidemiological study of macrolide-resistant streptococcus pyogenes in Iceland, 1995 to 2016: Identification of a large clonal population with a pbp2x mutation conferring reduced in vitro  $\beta$ -Lactam Susceptibility / S. B. Southon, H. Erlendsdóttir, G. Haraldsson [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2020. – Vol. 58. – № 9. – P. e00638-20.
240. Population-based study of invasive disease due to  $\beta$ -hemolytic streptococci of groups other than A and B / L.N. Broyles, C. Van Beneden, B. Beall [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 48. – № 6. – P. 706-712.

241. Predictors of mortality in beta-hemolytic streptococcal bacteremia: a population-based study / S. Rantala, J. Vuopio-Varkila, R. Vuento [et al.] // *Journal of Infection*. – 2009. – Vol. 58. – № 4. – P. 266-272.
242. Prevalence of Capsular Serotype, Pilus Island Distribution, and Antibiotic Resistance in Pediatric and Adult Invasive Group B Streptococcus Isolates: Data From a Nationwide Prospective Surveillance Study in Germany / F. Lohrmann, A. Berg, E. Wicker [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2021. – Vol. 40. – № 1. – P. 76-82.
243. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC / S. Schrag, R. Gorwitz, K. Fultz-Butts [et al.] // *MMWR Recomm Rep*. – 2002. – Vol. 51. – P.1-22.
244. Proft, T. Streptococcal superantigens / T. Proft, J. D. Fraser // *Chemical Immunology and Allergy*. – 2007. – Vol. 93. – № 1. – P. 1-23.
245. Prognostic factors for mortality in invasive pneumococcal disease in adult: a system review and meta-analysis / H. Chen, H. Matsumoto, N. Horita [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-7.
246. Raabe, V. N. Group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) / V. N. Raabe, A. L. Shane // *Microbiology spectrum*. – 2019. – Vol. 7. – № 2. – P. 10.1128.
247. Ralph, A.P. Group a streptococcal diseases and their global burden / A.P. Ralph, J.R. Carapetis // *Host-pathogen interactions in streptococcal diseases*. – 2012. – P. 1-27.
248. Rantala, S. Two cases of cardiac device-related endocarditis due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (group C or G streptococci) / S. Rantala, S. Tuohinen // *BMC Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 14. – № 1. – P. 1-5.
249. Rectovaginal Colonization with Serotypes of Group B Streptococci with Reduced Penicillin Susceptibility among Pregnant Women in León, Nicaragua / T. Alemán, N. A. Vielot, R. Herrera [et al.] // *Pathogens*. – 2022. – Vol. 11. – № 4. – P. 415.
250. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th Edition / L.K. Pickering, C.J. Baker, S.S. Long [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 12.

251. Reddy, S. Liver abscesses caused by *Streptococcus intermedius* in an immunocompromised patient / S. Reddy, K. Singh, S. Hughes // *Cureus*. – 2018. – Vol. 10. – № 1.
252. Resistance to erythromycin and rising penicillin MIC in *Streptococcus pyogenes* in India / M. R. Capoor, D. Nair, M. Deb [et al.] // *Japanese journal of infectious diseases*. – 2006. – Vol. 59. – № 5. – P. 334-336.
253. Restricted Sequence Variation in *Streptococcus pyogenes* Penicillin Binding Proteins / A. Hayes, Ja. A. Lacey, Ja. M. Morris [et al.] // *mSphere*. – 2020. – Vol. 5. – № 2.
254. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection / N.A. Halsey, P.J. Chesney, M.A. Gerber [et al.] // *Pediatrics*. – 1997. – Vol. 99. – № 3. – P. 489-496.
255. Risk Factors and Predictors of Mortality in Streptococcal Necrotizing Soft-tissue Infections: A Multicenter Prospective Study / T. Bruun, E. Rath, M. B. Madsen [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 72. – № 2. – P. 293-300.
256. Risk of early-onset neonatal group B streptococcal disease with maternal colonization worldwide: systematic review and meta-analyses / N.J. Russell, A.C. Seale, C. O'Sullivan [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2017. – Vol. 65. – № suppl\_2. – P. S152-S159.
257. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in China among children under 14 years of age post-implementation of the PCV13: a systematic review and meta-analysis (2017–2024) / Yu. Li, S. Wang, L. Hong [et al.] // *Pneumonia*. – 2024. – Vol. 16. – № 1. – P. 18.
258. Serotype IX, a proposed new *Streptococcus agalactiae* serotype / H.C. Slotved, F. Kong, L. Lambertsen [et al.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2007. – Vol. 45. – № 9. – P. 2929-2936.
259. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A / D. L. Stevens, M. H. Tanner, J. Winship [et al.] // *New England journal of medicine*. – 1989. – Vol. 321. – № 1. – P. 1-7.

260. Siegman-Igra, Y. Milleri group streptococcus—a stepchild in the viridans family / Y. Siegman-Igra, Y. Azmon, D. Schwartz // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 31. – № 9. – P. 2453-2459.
261. Significance of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* association with colorectal cancer / E. Pasquereau-Kotula, M. Martins, L. Aymeric [et al.] // *Frontiers in microbiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 614.
262. Significant shifts in the distribution of vaccine capsular polysaccharide types and rates of antimicrobial resistance of perinatal group B streptococci within the last decade in St. Petersburg, Russia / E. Shipitsyna, K. Shalepo, S. Zatsiorskaya [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 39. – № 8. – P. 1487-1493.
263. Sitkiewicz, I. How to become a killer, or is it all accidental? Virulence strategies in oral streptococci / I. Sitkiewicz // *Molecular Oral Microbiology*. – 2018. – Vol. 33. – № 1. – P. 1-12.
264. Slotved, H. Ch. The Epidemiology of Invasive Group B Streptococcus in Denmark From 2005 to 2018 / H. Ch. Slotved, S. Hoffmann // *Frontiers in Public Health*. – 2020. – Vol. 8. – P. 40.
265. Smeesters, P. R. The streptococcal M protein: A highly versatile molecule / P. R. Smeesters, D. J. Mcmillan, K. S. Sriprakash // *Trends in Microbiology*. – 2010. – Vol. 18. – № 6. – P. 275-282.
266. Stevens, D.L. Invasive group A streptococcus infections / D.L. Stevens // *Clinical Infectious Diseases*. – 1992. – Vol. 14. – № 1. – P. 2-13.
267. Stewart, G. C. Streptococcus and Enterococcus / G. C. Stewart // *Veterinary Microbiology*. – 2022. – P. 240-251.
268. Streptococcal cellulitis following preparation of fresh raw seafood / T.H. Koh, L.H. Sng, S.M. Yuen [et al.] // *Zoonoses and public health*. – 2009. – Vol. 56. – № 4. – P. 206-208.
269. Streptococcus anginosus group bloodstream infections in the western interior of British Columbia, Canada / K.B. Laupland, K. Pasquill, E.C. Parfitt [et al.] // *Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 50 – № 6. – P. 423-428.

270. Streptococcus anginosus group infections: management and outcome at a tertiary care hospital / F. Al Majid, A. Aldrees, M. Barry [et al.] // Journal of infection and public health. – 2020. – Vol. 13. – № 11. – P. 1749-1754.
271. Streptococcus Disease, Invasive, Group A (GAS) (Streptococcus pyogenes) 1995 Case Definition // Centers for Disease Control and Prevention. – URL: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/streptococcus-disease-invasive-group-a-1995/>. – Текст : электронный.
272. Streptococcus dysgalactiae Bloodstream Infections, Norway, 1999–2021 / O. Oppegaard, M. Glambek, D. H. Skutlaberg [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2023. – Vol. 29. – № 2. – P. 260-267.
273. Streptococcus dysgalactiae subsp. dysgalactiae presents with progressive weakness in limbs: a case report and literature review / Ch. H. He, Sh. F. Feng, Sh. X. Chen [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 192.
274. Streptococcus dysgalactiae subspecies dysgalactiae infection after total knee arthroplasty: a case report / M.J. Park, I.S. Eun, C.Y. Jung [et al.] // Knee Surgery & Related Research. – 2012. – Vol. 24. – № 2. – P. 120.
275. Streptococcus dysgalactiae subspecies dysgalactiae infection presenting with septic shock / B. Nathan, V. Pillai, S.M. Ayyan [et al.] // Cureus. – 2021. – Vol. 13. – № 1.
276. Streptococcus gallolyticus meningitis in adults: report of five cases and review of the literature / A. Van Samkar, M.C. Brouwer, Y. Pannekoek Lacroix [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2015. – Vol. 21. – № 12. – P. 1077-1083.
277. Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus promotes colorectal tumor development / R. Kumar, J.L. Herold, D. Schady [et al.] // PLoS pathogens. – 2017. – Vol. 13. – № 7. – P. e1006440.
278. Streptococcus intermedius promotes synchronous multiple primary lung cancer progression through apoptosis regulation / Y. Deng, Z.X. Dong, G.H. Yang [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2025. – Vol. 15. – P. 1482084.
279. Streptococcus intermedius, Streptococcus constellatus, and Streptococcus anginosus (“Streptococcus milleri group”) are of different clinical importance and are

- not equally associated with abscess / J.E. Clarridge III, S. Attorri, D.M. Musher [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2001. – Vol. 32. – № 10. – P. 1511-1515.
280. *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* (the *Streptococcus milleri* group): association with different body sites and clinical infections / R.A. Whiley, D. Beighton, T.G. Winstanley [et al.] // *Journal of clinical microbiology*. – 1992. – Vol. 30. – № 1. – P. 243-244.
281. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution and antimicrobial nonsusceptibility trends among adults with pneumonia in the United States, 2009–2017 / J. A. Suaya, R. E. Mendes, H. L. Sings [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 81. – № 4. – P. 557-566.
282. *Streptococcus pyogenes*: характеристика микроорганизма, выделение, идентификация и определение чувствительности к антибактериальным препаратам / К. В. Шпынев, О. И. Кречикова, В. А. Кречиков, Р. С. Козлов // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 104-120.
283. *Streptococcus pyogenes* forms serotype- And local environment-dependent interspecies protein complexes / S. Chowdhury, G. E. Bergdahl, R. Lood [et al.] // *mSystems*. – 2021. – Vol. 6. – № 5. – P. e00271-21.
284. *Streptococcus pyogenes* pbp2x mutation confers reduced susceptibility to  $\beta$ -lactam antibiotics / K. S. Vannice, J. Ricaldi, S. Nanduri [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 71. – № 1. – P. 201-204.
285. Streptolysin O promotes group A *Streptococcus* immune evasion by accelerated macrophage apoptosis / A.M. Timmer, J.C. Timmer, M.A. Pence [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2009. – Vol. 284. – № 2. – P. 862-871.
286. Structural Biology and Protein Engineering of Thrombolytics / J. Mican, M. Toul, D. Bednar [et al.] // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. – 2019. – Vol. 17. – P. 917-938.
287. Study of pediatric invasive pneumococcal disease in the 13-pneumococcal conjugated vaccine era / M. Garrido-Jareño, F. Ja. Roig-Sena, E. Pérez-Pérez [et al.] //

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2024. – Vol. 110. – № 4. – P. 116532.

288. Superantigen gene complement of *Streptococcus pyogenes* - Relationship with other typing methods and short-term stability / A. Friães, C. Silva-Costa, M. Ramirez [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 32, № 1. – P. 115-125.

289. Swedo, S. E. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases / S. E. Swedo, H. L. Leonard, M. Garvey // *American Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155. – № 2. – P. 264-271.

290. The cholesterol-dependent cytolysins pneumolysin and streptolysin O require binding to red blood cell glycans for hemolytic activity / L.K. Shewell, R.M. Harvey, M.A. Higgins [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2014. – Vol. 111. – № 49. – P. E5312-E5320.

291. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases // World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-FCH-CAH-05.07>. – Текст : электронный.

292. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000–2004 / R.E. O’Loughlin, A. Roberson, P.R. Cieslak [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2007. – Vol. 45. – № 7. – P. 853-862.

293. The global burden of group A streptococcal diseases / J.R. Carapetis, A.C. Steer, E.K. Mulholland [et al.] // *The Lancet infectious diseases*. – 2005. – Vol. 5. – № 11. – P. 685-694.

294. The importance of obligate anaerobes and the *Streptococcus anginosus* group in pulmonary abscess: a clone library analysis using bronchoalveolar lavage fluid / H. Mukae, S. Noguchi, K. Naito [et al.] // *Respiration*. – 2016. – Vol. 92. – № 2. – P. 80-89.

295. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease / D. Money, V.M. Allen, M.H. Yudin [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2013. – Vol. 35. – № 10. – P. 939-948.

296. The pyogenic potential of the different *Streptococcus anginosus* group bacterial species: retrospective cohort study / O. Kobo, S. Nikola, Y. Geffen [et al.] // *Epidemiology & Infection*. – 2017. – Vol. 145. – № 14. – P. 3065-3069.
297. The serotype distribution of *Streptococcus agalactiae* (GBS) carriage isolates among pregnant women having risk factors for early-onset GBS disease: a comparative study with GBS causing invasive infections during the same period in Denmark / H. Ch. Slotved, J. K. Møller, M. R. Khalil [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 1-8.
298. The spectrum of perinatal group B streptococcal disease / C. J. Baker // *Vaccine*. – 2013. – Vol. 31. – P. D3-D6.
299. Time-resolved RNA-seq analysis to unravel the in vivo competence induction by *Streptococcus pneumoniae* during pneumonia-derived sepsis / M. W. Oh, J. Lin, S. Y. Chong [et al.] // *Microbiology Spectrum*. – 2024. – Vol. 12. – № 3. – 3. e03050-23.
300. Torumkuney D. et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in the Czech Republic // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2018. – Vol. 73. – № suppl\_5. – P. v22-v27.
301. Trading capsule for increased cytotoxin production: contribution to virulence of a newly emerged clade of emm89 *Streptococcus pyogenes* / L. Zhu, R.J. Olsen, W. Nasser [et al.] // *MBio*. – 2015. – Vol. 6. – № 5.
302. Transfer of scarlet fever-associated elements into the group A *Streptococcus* MIT1 clone / N. L. Ben Zakour, M. R. Davies, B. M. Forde [et al.] // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – P. 15877.
303. Trends in molecular characteristics and antimicrobial resistance of group B streptococci: a multicenter study in Serbia, 2015–2020 / D. Kekic, I. Gajic, N. Opavski [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 540.
304. Verani, J. R. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010 / J.R. Verani, L. McGee, S.J. Schrag // *Centers for Disease Control and Prevention*. – 2010. URL: <https://www.cdc.gov/Mmwr/preview/mmwrhtml/rr5910a1.htm>. – Текст : электронный.

305. Warner, D.M. Factors underlying the association between *Streptococcus gallolyticus*, subspecies *gallolyticus* infection and colorectal cancer: a mini review / D.M., Warner, A.H. Mehta // *Gut Microbiome*. – 2024. – Vol. 5. – P. e9.
306. Watanabe, S. Complete genome sequence of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 167 carrying Lancefield group C antigen and comparative genomics of *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strains / S. Watanabe, T. Kirikae, T. Miyoshi-Akiyama // *Genome Biology and Evolution*. – 2013. – Vol. 5. – № 9. – P. 1644-1651.
307. Whiley, R.A. Emended descriptions and recognition of *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, and *Streptococcus anginosus* as distinct species / R.A. Whiley, D. Beighton // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. – 1991. – Vol. 41. – № 1. – P. 1-5.
308. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance // World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>. – Текст : электронный.
309. Wu, H. Splenic abscess caused by *Streptococcus anginosus* bacteremia secondary to urinary tract infection: a case report and literature review / H. Wu, R. Zheng // *Open Medicine (Poland)*. – 2020. – Vol. 15. – № 1. – P. 997-1002.
310. Xie, O. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* infection and its intersection with *Streptococcus pyogenes* / O. Xie, M.R. Davies, S.Y.C. Tong // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2024. – P. e00175-23.
311. Yu, D. Is There Emergence of  $\beta$ -Lactam Antibiotic-Resistant *Streptococcus pyogenes* in China? / D. Yu, Yu. Zheng, Y. Yang // *Infection and Drug Resistance*. – 2020. – Vol. Volume 13. – P. 2323-2327.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Анкета на больного с генерализованной формой стрептококковой инфекции

Поставьте крестик в квадрат  или напишите в указанном месте.

1. Ф., И., О. больного \_\_\_\_\_

2. Возраст

3. Пол: муж.  жен.

4. Домашний адрес: \_\_\_\_\_

Тел.: \_\_\_\_\_

5. Место госпитализации \_\_\_\_\_

отделение \_\_\_\_\_

6. Дата поступления \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

7. Диагноз:

<input type="checkbox"/> Абсцесс (не кожи) <input type="checkbox"/> Бактериемия (без фокуса) <input type="checkbox"/> Целлюлит (с бактериемией) <input type="checkbox"/> Хориоамнионит <input type="checkbox"/> Эмпиема <input type="checkbox"/> Эндокардит <input type="checkbox"/> Эндометрит <input type="checkbox"/> Менингит <input type="checkbox"/> Некротизирующий фасциит <input type="checkbox"/> Остеомиелит	<input type="checkbox"/> Перитонит <input type="checkbox"/> Перикардит <input type="checkbox"/> Пневмония <input type="checkbox"/> Послеродовой сепсис <input type="checkbox"/> Септический шок/сепсис <input type="checkbox"/> Септический артрит <input type="checkbox"/> Септический аборт <input type="checkbox"/> Синдром стрептококкового токсического шока <input type="checkbox"/> Целлюлит <input type="checkbox"/> Кожный абсцесс <input type="checkbox"/> Другое: _____
--	--

8. Дата начала заболевания \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

9. Дата выписки \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

10. Наличие у пациента заболевания, которое может быть расценено как потенциальные ворота проникновения инфекции (нестерильные участки):

- Поражение кожи (острая инфекция, включая импетиго)
- Хроническое поражение кожи
- Чесотка
- Другое \_\_\_\_\_

11. Наличие у пациента сопутствующих заболеваний:

- Хроническое заболевание
- Иммунодефицитное состояние
- Диабет
- Хроническое заболевание легких

- Хроническое заболевание сердца (например, сердечная недостаточность)
- Печеночная недостаточность или цирроз
- Активный рак (солидный или гематологический)
- СПИД или количество CD4 <200
- ВИЧ-инфекция
- Гепатит С
- Заболевания соединительной ткани (например, СКВ)

12. Наличие у пациента зависимостей:

- Алкогольная зависимость
- Курение
- Употребление инъекционных наркотиков

13. Наличие у пациента предрасполагающих факторов:

- Хронический прием стероидов
- Беременность
- Послеродовой период
- Операция или роды в течение последних 7 дней
- Проникающая травма в течение последних 7 дней
- Инфекция ветряной оспы в течение предыдущих 14 дней
- Стесненные условия проживания (количество людей, в настоящее время проживающих в доме; количество спален)
- Посещает детский сад
- Проживает в учреждении длительного ухода
- Нахождение в местах лишения свободы
- Бездомный
- Контакт с больным с инвазивной стрептококковой инфекцией в течение предыдущих 7 дней
- Контакт с больным с неинвазивной стрептококковой инфекцией в течение предыдущих 7 дней
- Расчесы после укуса насекомых

14. Особенности течения заболевания/исход

- Смерть пациента в течение 30 дней

**если да, то**

причина \_\_\_\_\_

- Пребывание в ОРИТ (да/нет; количество дней)
- Повторные некрэктомии
- Ампутация
- Оценка по шкале АРАСНЕ II  $\geq 30$  в течение первых 7 дней после выделения культуры
- Выписан (домой; в реабилитационный центр; другое\_\_)
- Переведен (указать куда)

15. Лечение

До госпитализации:

- Антибиотики до госпитализации:

**если да,**

- $\beta$ -лактамы (пенициллины, цефалоспорины),
- макролиды
- клиндамицин
- тетрациклин
- другие

Во время госпитализации:

- Внутривенный иммуноглобулин
- Антибиотики (путь введения; название антибиотика; длительность; доза)
  - только  $\beta$ -лактамы

- β-лактамы + клиндамицин
- β-лактамы + другие
- не β-лактамы

16. Внутрибольничная инфекция: да  нет  не известно

17. Результаты микробиологического исследования: \_\_\_\_\_

Тип исследуемого материала	Выделенный микроорганизм	Тип, если известен	Дата взятия материала
Гемокультура			
Раневой пунктат			
Раневой мазок			
Пунктат из сустава			
Другое			
Если другое, укажите:			

18. Анализ производился в лаборатории

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

19. Дата: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

20. Анкета заполнена (Ф., И., О., должность) \_\_\_\_\_

Тел: \_\_\_\_\_ дата \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_