

ИНВАЗИВНЫЕ ФОРМЫ СТРЕПТОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ В СТРУКТУРЕ ИНФЕКЦИЙ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ В Г. СМОЛЕНСКЕ

INVASIVE STREPTOCOCCAL INFECTIONS STRUCTURE INFECTIONS WITH A FATAL OUTCOME

**O. Azovskova
E. Fedosov
A. Dorosevich**

Summary. The article presents data on the structure of invasive fatal infections caused by different types of streptococci. The incidence of invasive streptococcal infections among men of working age is 1.6 times higher than among women (63.3% and 36.6%, respectively). Pathogenic *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* — 71.7%) and opportunistic streptococci (groups D, groups «anginosus»: *S. gallolyticus*, *S. anginosus*, *S. constellatus* and others—28.3%) participated in the development of invasive streptococcal infections with fatal outcome. The etiological structure of invasive streptococcal infections in children was represented by *S. agalactiae* (48.1%), *S. pneumoniae* (11.1%), *S. gallolyticus* (7.4%), *S. pyogenes* (3.7%), etc.

Keywords: invasive infections, streptococci, post-mortem specimens, etiological structure.

Азовскова Ольга Васильевна

*К.м.н., доцент, Смоленский государственный
медицинский университет
oazovskova@gmail.com*

Федосов Евгений Алексеевич

*Д.м.н., профессор, Смоленский государственный
медицинский университет
fedosoffevgenij@yandex.ru*

Доросевич Александр Евдокимович

*Д.м.н., профессор, Смоленский государственный
медицинский университет; директор, Смоленский
областной институт патологии
oguzsoip@yandex.ru*

Аннотация. В статье приведены данные по структуре инвазивных инфекций с летальным исходом, вызванных разными видами стрептококков. Частота встречаемости инвазивных стрептококковых инфекций среди мужчин трудоспособного возраста в 1,6 раза выше, чем среди женщин (63,3% и 36,6%, соответственно). В развитии инвазивных стрептококковых инфекций с летальным исходом участвовали патогенные *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* — 71,7%) и условно-патогенные стрептококки (группы D, группы «anginosus»: *S. gallolyticus*, *S. anginosus*, *S. constellatus* и др — 28,3%). Этиологическая структура инвазивных стрептококковых инфекций у детей была представлена *S. agalactiae* (48,1%), *S. pneumoniae* (11,1%), *S. gallolyticus* (7,4%), *S. pyogenes* (3,7%) и др.

Ключевые слова: инвазивные инфекции, стрептококки, аутопсийный материал, этиологическая структура.

Актуальность проблемы

Инфекции, вызванные стрептококками, принадлежат к группе наиболее распространенных заболеваний. Согласно данным ВОЗ первичные стрептококковые инфекции вызванные, стрептококком группы А, ежегодно переносят около 100 млн. человек [4,9,18]. В среднем по России ежегодно регистрируется 3,1 млн. (207,1 на 10000 населения) случаев инфекционных заболеваний, вызванных стрептококком группы А, в мире — около 700 млн. случаев, из которых 650 тыс. инвазивных, 163 тыс. — смертельные [1,6,9]. Отмечен подъем инфекций, вызванных стрептококком группы В. Все чаще в печати появляются сведения о стрептококках группы С, G, (*S. Dysgalactiae ssp. equisimilis*, *S. constellatus*, *S. anginosus*), способных вызывать тяжелые инвазивные инфекции [7,12,13]. Уровень летальности от инвазивной стрептококковой А инфекции, например, составляет около 11% (в странах Европы) [24,27], в нашей стране к сожалению отсутствуют фактические данные. Согласно литературным

данным, в России отсутствует регистрация инвазивных стрептококковых инфекций, а имеющиеся данные касаются лишь отдельных нозологических форм, вызванных определенными видами стрептококков. Вместе с тем, как показывает врачебная практика, на сегодняшний день участились случаи инвазивных форм инфекций, вызываемых «нетрадиционными» видами стрептококков (стрептококками группы С, G, D). Инвазивные инфекции характеризуются частым развитием токсического шока и высокой летальностью. Инвазивность штаммов и их адаптация к определенным возрастным группам людей коррелирует с их принадлежностью к ряду серотипов и генотипов, определение которых предоставляет инфекцию для предварительной оценки клинической и эпидемиологической опасности выделяемых от пациентов бактерий.

Цель исследования

Выявление и идентификация разных групп стрептококков из тканей аутопсийного материала пациентов,

погибших от тяжелых молниеносных форм инфекций с целью подтверждения клинического и патолого-анатомического диагнозов.

Материалы и методы:

Аутопсийный материал в виде биоптатов тканей пораженных органов (ткань легкого, мягкие ткани пораженных биотопов, ткань селезенки, печени, головного мозга) и кровь забирали с соблюдением правил асептики и доставляли в лабораторию в стерильных контейнерах в течение 2-х часов. Бактериологическое исследование проводили с использованием селективных дифференциально-диагностических питательных сред (кровяной агар: AzideBloodAgarBase, сердечно-мозговой агар, сердечно-мозговой бульон (HiMedia, Индия). Определение серологической группы стрептококков проводили с использованием наборов диагностикумов фирмы «Аквапаст» (Санкт-Петербург) и «SlidexStrepto-KitBioMerieux» (BioMerieux, Франция) в соответствии с инструкцией производителя. В проблемных случаях диагностики для видовой идентификации использовали средства масс-спектрального анализа (MALDI –TOF — MS)

Результаты

В ходе проделанной работы проанализировано 77 случаев инвазивной стрептококковой инфекции. Среди них 50 взрослых и 27 детей. Количество погибших трудоспособного возраста составило 30 человек (52,6%), а погибших в возрасте старше 60 лет — 20 человек (35,8%). Частота встречаемости инвазивных стрептококковых инфекций среди мужчин трудоспособного возраста была в 1,6 раза выше, чем среди женщин (63,3% и 36,6%, соответственно). Группа детей была представлена новорожденными (63,7%) и детьми раннего возраста (37,3%). Инвазивные формы стрептококковых инфекций у взрослых были представлены поражениями кожи и подкожно-жировой клетчатки и/или мягких тканей (флегмоны нижних конечностей, флегмона лица и шеи, промежности и туловища) 10 случаев — 20%, пневмониями с бактериемией — 24 случая (48%), деструктивными поражениями костей- 1 случай (2%), перитонитом — 3 случая (6%), эндокардитом — 5 случаев (10%), менингитом — 3 случая (6%), сепсисом— 15 случаев (30%). У новорожденных детей стрептококковые инфекции протекали в виде пневмоний, менингоэнцефалита, сепсиса; у детей раннего возраста — в виде локальных форм инфекций (пневмония) с бактериемией с молниеносным исходом в септицемию –12 случаев (44%).

В развитии тяжелых инвазивных форм инфекций участвовали *S. pneumoniae* (25,6%), *S. pyogenes* (12,8%), *S. agalactiae* (23,3%), *S. galloyticus* (3,8%),

S. dysgalactiae (2,6%), *S. massiliensis*, *S. lutetiensis*, *S. constellatus* — 1,2% (по 1 случаю), стрептококки из группы «*S. anginosusgroup*» — 23,3%.

В 72% случаев пневмонии с летальным исходом у взрослых были вызваны *S. pneumoniae*, в 28% случаев — «нетрадиционными» видами стрептококков: *S. dysgalactiae* (2 случая), *S. pyogenes* (1), *S. agalactiae* (2), *S. massiliensis* (1), *S. lutetiensis* (1). Пневмонии, вызванные «нетрадиционными» для пневмоний видами стрептококков, носили тяжелый деструктивный характер с молниеносным развитием сепсиса. В 100% подобных случаев это были молодые люди (возрастной диапазон от 28 до 45 лет) с отягощенным анамнезом (алкогольная болезнь, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция).

Инвазивная инфекция, вызванная как патогенными, так и условно-патогенными стрептококками, в 25,9% случаев протекала в виде смешанной инфекции, поскольку стрептококки находились в ассоциации с *S. aureus*, в том числе с метициллинрезистентным стафилококком (*MRSA*(70%)) и анаэробами (30%). В 3 случаях (9,8%) такие стрептококки, как *S. agalactiae*, *S. galloyticus*, *S. anginosus* были выделены из пораженных тканей и крови при перитонитах, возникших на фоне онкологического заболевания.

В структуре инвазивных стрептококковых инфекций доля инвазивных инфекций у детей составила 12,8%. Этиологическая структура детских инвазивных инфекций была представлена *S. agalactiae* (15 случаев — 55,5%), *S. pyogenes* (1 случай- 3,7%), *S. Pneumonia* (3 случая — 11,1%) стрептококками группы «viridans» — *S. vestibularis* (в ассоциации с *S. aureus*), (*S. anginosus*, *S. oralis* (6 случаев — 22,3%). Наиболее частые клинические синдромы у детей с инвазивными формами инфекции включали бактериемию без установленного первичного бактериального очага (30%), кишечные инфекции (10%) и пневмонию (60%)

Внутриутробные инфекции, вызванные стрептококками группы В составили 19,4% (15 случаев). Период гестационного возраста детей составил от 23 недель до 38 недель. В 2-х случаях мертворождение было спровоцировано *S. galloyticus*.

Обсуждение

Многочисленные публикации последних десятилетий о проведенных исследованиях по вопросам стрептококковых инфекций свидетельствуют о сохраняющейся проблеме и актуальности этих возбудителей [9,24]. Актуальность стрептококковой инфекции обусловлена широким распространением во всех возрастных группах, многообразием клинических

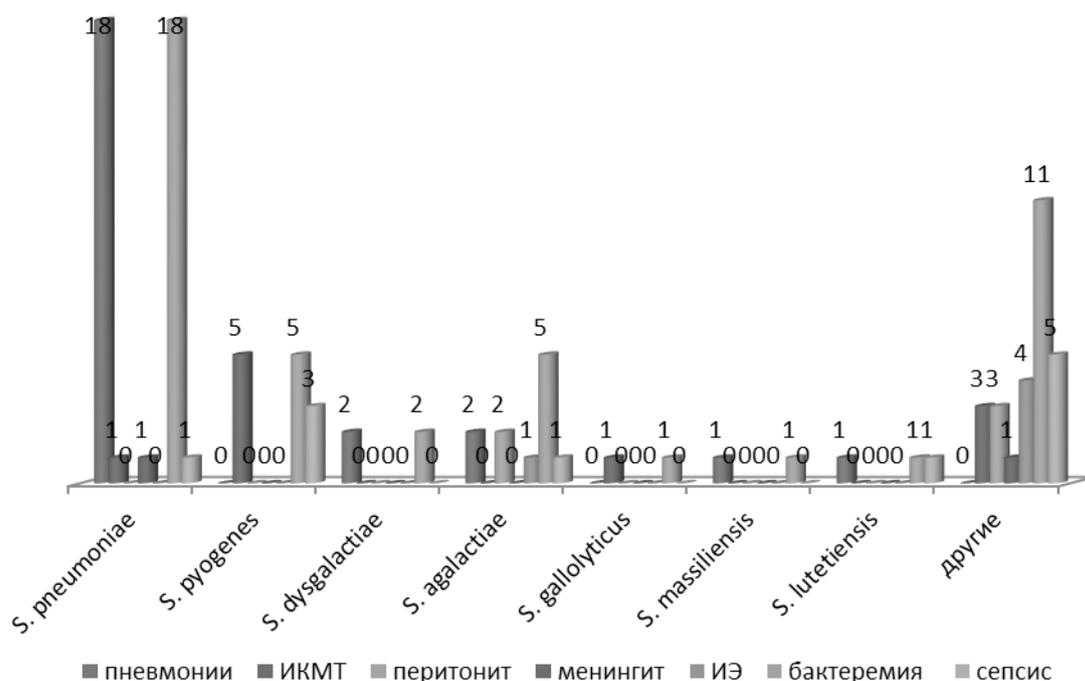


Рис. 1. Этиологическая структура инвазивных стрептококковых инфекций различных нозологических форм заболеваний

форм, опасностью серьезных осложнений. Несмотря на многообразие видов, и вариантов, на их пластичность и убиквитарность распространения, по-прежнему патогенными вариантами признаны три вида: *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*. На сегодняшний день они отнесены в III группу патогенности, куда входят микроорганизмы, вызывающие самостоятельные нозологические группы заболеваний, имеющие отношение, как к инфекционной патологии, так и к соматической. Особую настороженность вызывают инвазивные формы стрептококковых инфекций, которые протекают, как правило, в тяжелой форме, охватывают разные возрастные категории населения, часто сопровождаются бактериемией, сепсисом и могут заканчиваться летальным исходом. Инвазивные стрептококковые инфекции отличаются высокой скоротечностью и в предотвращении летальных исходов от гнойно-септических осложнений определяющим фактором является фактор времени. Соответственно своевременная адекватная антимикробная терапия имеет первостепенное значение.

В последние годы проблема стрептококковой инфекции осложнилась расширением списка нозологических форм инфекций вызванных патогенными стрептококками и появлением тяжелых случаев инвазивной патологии вызванной условно-патогенными стрептококками. В зарубежной печати можно встретить описание редких клинических случаев по данным вопросам [15,21,22,23],

в отечественной литературе такие данные, к сожалению, отсутствуют.

Анализируя случаи инвазивных стрептококковых инфекций с летальным исходом необходимо обратить внимание на одну из самых распространенных форм инфекции — пневмонию. В 25% случаев возбудителями тяжелой пневмонии у взрослых пациентов оказались стрептококки группы B, C, D, G (*S. agalactiae*, *S. dysgalactiae ssp. equisimilis*, *S. lutetiensis* (*S. bovis* II (1) и *S. massiliensis* (*S. sanguinis* group)). Это были люди в возрасте от 26 до 45 лет с тяжелым коморбидным фоном (сахарный диабет, алкогольный цирроз). Оценить прогностический показатель «глобальное бремя болезней» принятое в последние годы ВОЗ, который отражает смертность и инвалидность от данных инфекций, пока очень сложно, поскольку выявление стрептококков группы C и G не входит в алгоритм исследований общепринятой практики микробиологических лабораторий, как в нашей стране, так и за рубежом, а имеющиеся данные по редким случаям подобных инфекций носят разрозненный эпизодический характер. По данным некоторых зарубежных авторов, пневмонии, вызванные *S. dysgalactiae ssp. equisimilis* (*SDEC*) встречаются в 2 раза реже, чем пневмонии, вызванные *S. pyogenes* (*GAS*) [22,27]. Предположительно, это может быть связано с показателем частоты носительства того или иного вида стрептококка среди населения. Так, в отдельных регионах России носительство *SDEC* значительно выше, чем

GAS, возможно, поэтому в развитии пневмоний нами зафиксированы 2 случая *SDEC* и 1 случай *GAS*. Основными факторами риска развития подобных инфекций являются сахарный диабет, онкологические заболевания, заболевания сердца. Стрептококки групп С и G, участвующие в развитии инвазивных инфекций, признаны редкими возбудителями инфекций, с продолжительной бактериемией, которая в сочетании с имеющимся очагом инфекции, представляет собой жизнеугрожающее состояние для пациента. Все чаще появляются публикации об участии в развитии бактериемий стрептококков группы D. Ситуация усугубляется появлением среди этой популяции антибиотикорезистентных штаммов. Так, современные исследования в отношении *S. lutetiensis* (*S. bovis* II (1)) выявили проблему данного вида в имеющейся у него приобретенной резистентности к макролидам (эритромицину) и клиндамицину [15].

S. massiliensis относится к группе «viridans» — оппортунистов, способных вызывать заболевания, в первую очередь, бактериемии на фоне ослабленного иммунитета у больных с онкозаболеваниями, заболеваниями печени и т.д. Отличительной особенностью зеленящих стрептококков, представителей индигенной микрофлоры, является устойчивость к антибиотикам пенициллинового ряда, использование которых в случае возникшего заболевания может быть неэффективным [15, 16]

Несмотря на то, что *S. anginosus* (group) являются представителями нормальной микрофлоры организма человека, доказана их роль в развитии инвазивных инфекций, таких как эндокардит (10% от всех стрептококковых эндокардитов) и абсцессы. Патогенность данных возбудителей может быть связана с факторами адгезии (фибронектинсвязывающие белки), антииммунными факторами (плазминогенсвязывающие белки), с продукцией экзотоксинов и со способностью к синергизму с анаэробными микроорганизмами. Все погибшие от инвазивной инфекции, вызванной *S. anginosus* (group),

были старшего возраста (от 56 до 80 лет) с диагнозом «сепсис», с установленной локальной инфекцией: эндокардит, одонтогенный медиастенит, флегмона забрюшинного пространства.

В зарубежных публикациях имеются сведения о том, что участие некоторых видов условно-патогенных стрептококков в развитии определенных нозологических форм в 60% случаев совпадает с выявлением колоректального рака [17,19]. В нашем исследовании в 3-х случаях при перитонитах поддерживаемых *S. agalactiae*, *S. anginosus*, *Sgollolyticus* были подтверждены разные виды злокачественных опухолей.

В структуре внутриутробных инфекций, по-прежнему превалирует *S. agalactiae*, однако, как показывают и наши исследования, в последние годы увеличилось количество мертворождений со сроком менее 28 недель гестации с 2,7% до 25,7%. Замечено, что в развитии внутриутробных инфекции может участвовать *S. gallolyticus*.

ВЫВОДЫ

Инвазивные стрептококковые инфекции протекают в тяжелой молниеносной форме, захватывают разные возрастные категории населения и могут заканчиваться летальным исходом. В развитии инвазивных стрептококковых инфекций участвуют не только патогенные стрептококки, но и условно-патогенные. Можно предполагать, что подобные инфекции будут встречаться все чаще в связи со старением населения и увеличением факторов риска, приводящих к развитию хронических заболеваний. Инвазивность штаммов и их адаптация к определенным возрастным группам людей, коррелирующая их принадлежность к ряду серотипов и генотипов диктует необходимость расширения клинических и микробиологических исследований с целью разработки мероприятий по борьбе с подобными инфекциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афшагова М. М., Маржохова М. Ю., Нагоева М. Х., Маржохова А. Р. Синдром эндогенной интоксикации при некоторых стрептококковых инфекциях // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 2 — С. 132.
2. Анкирская А.С., Припутневич Т.В., Муравьева В. В., и др. Дискуссионные вопросы профилактики внутриутробных инфекций, вызванных стрептококками группы В: какую стратегию выбираем? // Акушерство и гинекология. — 2015. — Т 7. — № 9. — С 14–16
3. Брико Н.И., Глушкова Е. В., Дмитриева Н. Ф., Клейменов Д. А., и др. Инвазивная стрептококковая инфекция (группы А) мягких тканей в хирургическом стационаре г. Москвы // Актуальные вопросы инфекционных болезней. Вестник РАМН. — 2013. — № 6. — С. 15–20
4. Брико Н. И., Глушкова Е. В., Носик А. Г., и др. Частота заболеваний, вызываемых стрептококками группы А, среди инвазивных инфекций мягких тканей, и характеристика возбудителя // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2014. — № 5. — С. 24–31.
5. Брико Н. И., Дмитриева Н. Ф., Клейменов Д. А., Липатов К. В., Глушкова Е. В., Котин В. В. Чувствительность к антибиотикам стрептококков группы А различных emt генотипов, выделенных от больных инвазивными и неинвазивными инфекциями мягких тканей // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2015. — № 1. — С. 67–72.
6. Гостищев В. К., Липатов К. В., Комарова Е. А. Стрептококковая инфекция в хирургии // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2015. — № 12. — С. 14–17.

7. Ильясов Ю.Ю., Лыгина Е. С., Дмитриев А. В. Спектр антибиотикорезистентности клинических изолятов стрептококков групп С и G, патогенных для человека //Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. — 2013. — Т15. — № 3. — С. 235–238
8. Леванович В. В., Тимченко В. Н. Эволюция стрептококковой инфекции: руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2015. — 495 с.
9. Мелкумян А.Р., Цибин А. Н., Латыпова М. Ф., Стребков В. Г. Распространенность СГВ — инфекций среди новорожденных г. Москвы. Тезисы на VIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням. 28–30 марта 2016 г. Москва. — С. 181.
10. Поликарпова С.В., Лукина Н. Н., Тимофеева О. Г., Балина В. В., Мехси Н. Т., Жилина С. В., Пивкина Н. В., Бондаренко Н. А. Пути оптимизации диагностики инфекций, вызванных стрептококками группы в (СГВ) в 48 акушерском стационаре. Материалы XVII Всероссийского научнообразовательного форума «Мать и дитя». 27–30 сентября 2016 г. — Москва. С — 88.
11. Прохоров Е.В., Челпан Л.Л. Стрептококковая инфекция: вопросы патогенеза, роль в формировании соматической патологии у детей//Актуальна інфектологія. — 2014. — № 2. — 3. -С. — 46–49
12. Тотолян А.А., Суворов А. Н., Дмитриев А. В. Стрептококки группы Вв патологии человека. С-П., Человек; 2009. — 212 с.
13. Шип С. А., Ратникова Л. И., Беспалова М. К., Гарифанова А. Р. Коморбидность рожи как варианта неинвазивной стрептококковой инфекции и хронической лимфоплазматической недостаточности // Молодой ученый. — 2016. — № 10. — С. 555–559.
14. Anand T.D., Rajesh T., Rajendhran J., Gunasekaran P. Superantigen profiles of emm and emm-like typeable and nontypeable pharyngeal streptococcal isolates of South India. *Ann. Clin. Microbiol. Antim.* 2012; 11: 3.
15. Almuzara M. First case Streptococcal lutetiensis bacteremia involving a clindamycin-resistant isolate carrying the Inub gene //Journal Clinical Medicine. — 2013. — V51. — № 13. — p.4259–4261
16. Bruun T, Kittang BR, de Hoog BJ, Aardal S, Flaatten HK, Langeland N, et al. Necrotizing soft tissue infections caused by Streptococcus pyogenes and Streptococcus dysgalactiae subsp. Equisimilis of groups C and G in western Norway//Clin Microbiol Infect. — 2013. — № 19. — p. 545–550.
17. Cheng-En Tsai, Cheng-Tang Chin, Rayner C.K Assotiated factors in Streotococcalbovis bacteremia and colorectal cancer//Kaochung Journal of Medical Sciences. — 2016. — № 32. — p. 196–200
18. Glazunova Olga O., Raoult Didier and Roux Ve´ronique Streptococcus massiliensis sp. nov., isolated from a patient blood culture //International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. — 2006. — № 56. — p. 1127–1131
19. Garsia-Vidal, Ardanuy C, Gudiol C Clinical and microbiological epidemiology of Streptococcus pneumoniae bacteremia in cancer patients//Journal of Infection. — 2012. — № 65. — p. 521–527
20. Eschenbach D. A. Specific Bacterial Infections: Group B Srteptococcus. //The Global Library Women's Medicine. — 2011.
21. Fittipaldi N., Olsen R. J., Beres S. B., Van Beneden C., Musser J. M. Genomic analysis of emm59 group A Streptococcus invasive strains, United States.//EID Journal. — 2012. — P. 4–18.
22. Lindahl G., Stalhammar-Carlemalm M., Areschoug T. Surface proteins of Streptococcus agalactiae and related proteins in other bacterial pathogens//Clin Microbiol Reviews. — 2005. — V.18. — Issui1. — P. 102–127
23. Lanotte P., Perivier M., Haguenoer E., Mereghetti L., Burucoa C., Claverol S., et al. Proteomic biomarkers associated with Streptococcus agalactiae invasive genogroups//PLoS One. — 2013. — № 8. — p.543–593.
24. Park C., Nichols M., Schrag S. J. Two cases of invasive vancomycinresistant group B streptococcus infection//N Engl J Med. — 2014. — 370 (9). — P 885–886.
25. Rausch J., Foca M. Necrotizing fasciitis in a pediatric patient caused by Lancefield group G streptococcus: case report and brief review of the literature// Case Report Med. — 2011. —:671365.
26. Rantala S. Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis bacteremia: an emerging infection// Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2014. — № 33. — p. 1303–1310
27. Phares C.R., Lynfield R., Farley M. M. et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005//JAMA. — 2008. — 299(17). —p. 2056–2065.
28. Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection Revised guidelines of the Swiss Society of Neonatology in collaboration with the Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland (PIGS): modified version based on a previous publication in the Journal of the Swiss Society of Paediatrics. *Swiss Medical Weekly.* — 2013. — P 143.
29. Randis T.M., Polin R. A. Early-onset group B Streptococcal sepsis: new recommendations from the Centres for Disease Control and Prevention// Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. — 2012. — 97(4). — p. 291–294.
30. Steer AC, Lamagni T, Curtis N, Carapetis JR. Invasive group a streptococcal disease: epidemiology, pathogenesis and management//Drugs. — 2012. — № 72. — p. /1213–1227.

© Азовскова Ольга Васильевна (oazovskova@gmail.com),

Федосов Евгений Алексеевич (fedosoffevgenij@yandex.ru),Доросевич Александр Евдокимович (oguzsoip@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»