

## ЛЕКЦИЯ

УДК: 616.72-002.

### А - СТРЕПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ НА РУБЕЖЕ ВЕКОВ

Б.С. Белов

Институт ревматологии РАМН, Москва.

#### *Резюме.*

А - стрептококковая инфекция остается одной из актуальных проблем современной медицины. С середины 1980-х гг во многих странах мира наметился значительный рост числа заболеваний А - стрептококкового генеза. Это совпало с возвратом серотипов возбудителя (М-1, М-3, М-5, М-18), характеризующихся высокой токсигенностью и вирулентностью. Отмечены групповые вспышки острой ревматической лихорадки среди гражданских и военных лиц в США. На фоне высокого уровня тонзиллитов/фарингитов и стрептодермий в США и ряде стран Западной Европы наблюдается рост инвазивных А - стрептококковых заболеваний (бактериемия, сепсис, некротический фасциит и миозит, синдром токсического шока). Преимущественно поражаются лица трудоспособного возраста. Заболевания отличаются скоротечностью и высокой летальностью, достигающей 80%. Определенную роль в изменении эпидемиологии А - стрептококковых инфекций может играть снижение иммунитета макроорганизма к указанным серотипам по причине их низкой распространенности в течение нескольких предыдущих десятилетий. Одной из причин также может быть способность некоторых А - стрептококковых штаммов претерпевать структурные изменения, играющие роль новых факторов вирулентности. Основные группы антибиотиков, применяемых в лечении А - стрептококковых инфекций, - это пенициллины, цефалоспорины, макролиды и линкозамиды. Практически во всех странах мира, (включая Россию) отмечается высокая частота высеваемости от больных ангиной и фарингитом А - стрептококковых штаммов, устойчивых к тетрациклинам, ко-тримоксазолу (бисептолу), сульфаниламидам и хлорамфениколу. Применение этих препаратов должно быть исключено из арсенала антибактериальной терапии при данной форме инфекции. При инвазивных формах А - стрептококковых инфекций отмечается низкая эффективность пенициллинов, что обусловлено недостаточной экспрессией микробом пенициллин- связывающих белков. Более высокая эффективность достигается при использовании антибиотика из группы линкозамидов - клиндамицина.

**Ключевые слова:** бета-гемолитические стрептококки группы А, фарингит, тонзиллит, острая ревматическая лихорадка, некротический фасциит, синдром стрептококкового токсического шока, антибиотики, пенициллин, клиндамицин.

Стрептококковые инфекции относят к числу наиболее распространенных во всех странах мира бактериальных заболеваний. Трудно найти раздел медицины, который не изучал бы заболевания, вызванные условно-патогенными и патогенными стрептококками. Это касается как инфекционной, так и неинфекционной патологии. Доминирующими среди причин заболеваний человека и наиболее изученными являются бета-гемолитические стрептококки серологической группы А (БГСА) - *Streptococcus pyogenes*.

Впервые стрептококки были описаны в 1879 г гениальным французским химиком и микробиологом Л. Пастером. Он выделил эти микроорганизмы в виде «цепочек бус», из крови больных пuerперальным сепсисом. Примерно в то же самое время Р. Кох в Германии наблюдал такие микроорганизмы в гное при раневых инфекциях. Чистые культуры стрептококков были получены Ф. Фейлцеком и Ф. Розенбахом в 1883-1884 гг от больных рожистым воспалением. Тогда же выдающийся немецкий хирург Т. Бильрот предложил название «стрептококк», а Ф. Розенбах употребил термин *Streptococcus pyogenes* для

микроорганизмов, выделенных при гнойной патологии.

Классификация стрептококков стала возможной после внедрения Г. Шоттмюллером в практику микробиологических исследований питательных сред, содержащих кровь. Им же были описаны колонии стрептококков, образующих вокруг себя зону гемолиза, и предложен термин *Streptococcus haemolyticus*. В дальнейшем, в исследованиях Брауна и Смита, в зависимости от типа гемолиза стрептококки были подразделены на альфа-, бета- и гамма-категории. В 1924 г опубликованы результаты исследований Дж. и Г. Дик, где было показано, что скарлатина вызывается стрептококками, продуцирующими экзотоксин, вызывающий сыпь. Этими же учеными была предложена внутрикожная проба с токсином так называемого скарлатинозного стрептококка для определения восприимчивости к этой инфекции.

Огромный вклад в учение о стрептококковой инфекции внесла Р. Лэнсфилд, которой в середине 1920-х гг был начат цикл исследований по изучению антигенной структуры стрептококка. На основании серологической классификации стало возможным увязывать стрептококковый фарингит, тонзиллит и другие - пиогенные - инфекции со сплещифическим БГСА. В конце 1920-начале 1930-х гг была отмечена четкая взаимосвязь БГСА - инфекций глотки и развитием так называемых негнойных осложнений - острого гломерулонефрита и острой ревматической

Адрес для переписки:

Б.С. Белов,

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а

Институт ревматологии РАМН,

тел.: (095) 114-44-58.

лихорадки (ОРЛ). Данная ассоциация получила подтверждение после того, как Э. Тодд разработал метод определения антистрептолизина - О, с помощью которого стало возможным доказательство иммунного ответа макроорганизма на БГСА - антиген.

Таким образом, уже много лет назад было установлено, что инфекции, вызываемые БГСА, ассоциируются не только с патологией верхних дыхательных путей, но и, как минимум, еще с тремя категориями заболеваний, представленных в таблице 1.

Заболевания, связанные с БГСА - инфекцией

Формы	Заболевания
Поверхностные	Ангина, фарингит, импетиго, рожа
Глубокие (инвазивные)	Некротический фасциит, миозит, перикардит, менингит, пневмония, перитонит, сепсис
Токсин-опосредованные	Скарлатина, синдром токсического шока
Иммунопатологические	Ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит, реактивный артрит, васкулиты

Характерной чертой течения эпидемического процесса при БГСА - инфекции является периодическая цикличность. Помимо хорошо известной цикличности с интервалом в 2-4 года, имеет место периодичность с интервалом в 30-40 лет и более. Особенность этой волнообразности состоит в появлении и исчезновении наиболее тяжелых клинических форм течения инфекции. Так, при анализе заболеваемости скарлатиной в России на протяжении столетия выявлено 3 больших циклических подъема - в 1891-1915 гг, в 1918 - 1942 гг с максимумом в 1930 г и сразу же после окончания второй мировой войны с максимумом в 1955 г. После этого заболеваемость стала снижаться [2]. Аналогичная динамика была отмечена и в отношении ОРЛ в 1930-1960 гг. Тяжелые генерализованные формы БГСА - инфекции, сопровождавшиеся глубокими поражениями мягких тканей и обозначавшиеся термином «стрептококковая гангрена», также встречались значительно реже, и до середины 1980-х гг эпидемиологическая ситуация с ними казалась вполне благополучной. К этому же времени летальность от скарлатины снизилась с 14-20% практически до нуля. Патогенные БГСА почти не вызвали генерализованных процессов с септическим синдромом. Заболевания, как правило, носили либо токсико-инфекционный характер в виде скарлатины относительно легкого течения, либо протекали в локальной (поверхностной) форме: ангина, фарингит, стрептодермия и т.д.

Все вышеизложенное привело к тому, что в конце 1970-х гг руководители органов здравоохранения развитых стран «поздоровили сами себя» [9] в связи с успешным окончанием борьбы с этими социально значимыми болезнями.

Однако ретроспективный эпидемиологический анализ позволил предположить очередное пандемическое распространение высоковирулентной БГСА - инфекции. Прогноз, к сожалению, оправдывается. В последние два десятилетия XX века появилась и нарастает злокачественная БГСА - инфекция, аналогичная по тяжести и частоте осложнений заболеваниям прошлых времен [2].

Во второй половине 1980-х гг возникла вспышка ОРЛ в г. Солт-Лейк Сити, центре американского штата Юта. Этим была открыта новая страница истории БГСА -

инфекций. Беспокойство органов здравоохранения значительно возросло, когда стали поступать сообщения о вспышках ОРЛ в других регионах США (Огайо, Пенсильвания, Западная Виргиния, Калифорния и др.). В результате инспектирования ведущими педиатрами-кардиологами крупных детских медицинских учреждений было установлено, что заболеваемость ОРЛ увеличилась в 5-12 раз в 24 штатах США [24].

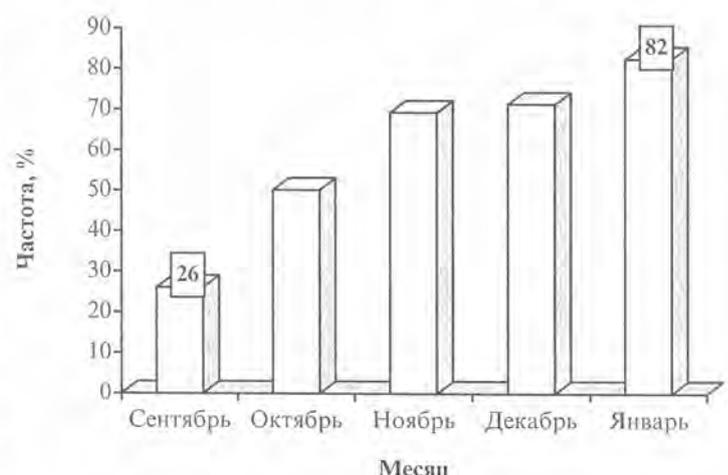
Спустя 2-3 года появились сообщения из США и ряда стран Западной Европы о групповых случаях тяжелых генерализованных форм БГСА - инфекции (септицемия, некротический фасциит и миозит, первичный перитонит, синдром токсического шока), которые часто заканчивались летально. Неожиданное возрождение этих заболеваний «резко сфокусировало нашу уязвимость к разрушительному действию микроба, который, как мы полагали, находится под контролем» [38].

Что же произошло с БГСА - инфекциями в конце XX века?

**БГСА - инфекции глотки (ангина, фарингит)**

Популяционные данные о частоте этих инфекций отсутствуют. Однако, по мнению многих авторов, ситуация с ними изменилась мало. Частота высеваемости БГСА из зева доходит до 40% среди взрослых и превышает 50% среди школьников. Данное обстоятельство наглядно иллюстрируется результатами исследований, проведенных на базе 3-го класса обычной школы, расположенной в пригороде Миннеаполиса (рис.1). При анализе микробиологических культур, выделенных из зева у школьников с кли-

Рис. 1  
Частота выделения БГСА из зева у школьников [23]



ническими симптомами инфекции верхнего респираторного тракта, оказалось, что по прошествии 5 месяцев более 80% обучающихся (включая учителей) были инфицированы БГСА [23].

Следует отметить, что в течение последних 20 лет были зафиксированы принципиальные изменения в структуре M-серотипов стрептококков, выделенных от больных всеми видами БГСА - инфекции. По данным национальных лабораторий Западной Европы и Центра по контролю за заболеваниями (США), в 90-х гг ушедшего века стали господствовать серотипы M-1, M-3, M-5 и M-18, ко-

торые наиболее часто выделялись от пациентов с ОРЛ и другими инвазивными БГСА – инфекциями [18, 22, 27, 29]

Примечательно, что эти чрезвычайно вирулентные штаммы могут быть причиной инфекций верхнего респираторного тракта, протекающих со слабо выраженной клинической симптоматикой или вообще асимптомно. Данный диссонанс был отмечен во время вспышки ОРЛ в США, когда явные признаки предшествовавшей заболеванию БГСА - инфекции глотки имели место, по данным разных авторов, в 24-60% случаев (рис. 2). У остальных

стране, имелось отдельное жилище, полноценное питание и доступ к своевременной квалифицированной медицинской помощи. Однако в некоторых штатах (Алабама, Флорида) заболеваемость была высокой среди детей из малообеспеченных слоев населения, существующих на государственные пособия (негры, выходцы из Южной Америки и др.)

Еще одной эпидемиологической особенностью этих вспышек в гражданских популяциях было то, что им не предшествовал клинически или эпидемиологически значимый рост числа респираторных БГСА - инфекций.

В то же самое время имелись сообщения о нарастании частоты ОРЛ в военных заведениях, приближавшиеся к классическим, т.е. увеличение числа случаев ОРЛ следовало за документированным ростом частоты БГСА - инфекций верхнего респираторного тракта.

Таким образом, вышеизложенные факты позволяют вести речь о ревматогенности определенных штаммов БГСА, обладающих рядом особенностей (таб.2). Несомненного внимания заслуживает факт наличия в молекулах М-протеина эпитопов, перекрестно реагирующих с различными тканями макроорганизма - хозяина – миозином, синовией, мозгом, сарколеммальной мембраной мышечных волокон миокарда. Эти данные подкрепляют концепцию молекулярной мимикрии как основного патогенетического механизма реализации БГСА – инфекции в ОРЛ за счет того, что образующиеся в ответ на антигены стрептококка антитела реагируют с аутоантигенами хозяина.

#### Инвазивные БГСА - инфекции

К началу 1990-х гг, когда число случаев ОРЛ постепенно пошло на убыль, БГСА - инфекция преподнесла еще один весьма неприятный сюрприз. Как уже упоминалось,

Таблица 2.

#### Характеристика ревматогенных БГСА - штаммов [36].

- тропность к носоглотке
- большая гиалуроновая капсула
- мукоидные колонии на кровяном агаре
- короткие цепи в бульонных культурах
- индукция типоспецифических антител
- высокая контагиозность
- крупные молекулы М-протеина на поверхности штаммов
- характерная генетическая структура М-протеина
- наличие перекрестно реагирующих эпитопов

из США и ряда стран Западной Европы стали поступать сообщения о росте числа больных с инвазивной БГСА - инфекцией. В частности, были описаны случаи стрептококкового миозита и некротического фасциита – чрезвычайно опасных инфекций подкожных тканей, фасции и мышц. Для этих форм характерна преимущественная поражаемость лиц трудоспособного возраста без каких-либо серьезных фоновых заболеваний, быстрое распространение процесса с формированием обширных некрозов и высокая летальность, достигающая 50-80% [13, 20, 35].

В конце 1980-х – начале 1990-х гг в сообщениях из Великобритании и Швеции отмечен рост числа больных с БГСА - сепсисом [12, 37]. Но особенно тревожным был факт учащения случаев синдрома стрептококкового токсического шока. Следует отметить, что данная временная взаимосвязь не была случайной, поскольку, как уже упо-

Рис.2.  
Частота клинических симптомов БГСА - инфекций глотки у больных ОРЛ в США [16, 21, 39, 40, 41]



пациентов клиническая симптоматика тонзиллита или фарингита отсутствовала либо была слабо выраженной, что не побуждало обращаться за медицинской помощью.

С другой стороны, у 12-30% больных возникла ОРЛ, несмотря на проводимую антибиотикотерапию предшествовавшей БГСА - инфекции. Отмечено, что все эти пациенты принимали феноксиметилпенициллин - препарат, который для достижения эрадикации возбудителя требует достаточно четкой исполнительности как в отношении схемы приема, так и длительности применения (т.е. не менее 10 дней). В связи с изложенным в качестве одного из уроков вспышек ОРЛ в США был поставлен вопрос о целесообразности внутримышечного применения бензатин пенициллина как рутинного метода лечения БГСА - инфекций глотки, что позволяет снять проблемы, связанные с комплаентностью (т.е. исполнительностью) больного [38].

Вышеуказанные данные также свидетельствуют о том, что антибактериальная терапия БГСА - инфекции глотки, несомненно, играет огромную роль в предупреждении ОРЛ, но полностью данную проблему не решает.

Выявлены некоторые необычные эпидемиологические характеристики и самих вспышек ОРЛ [25]. Во-первых, эти вспышки часто развивались в так называемых открытых популяциях. Во время как фактически все предшествовавшие эпидемии ОРЛ отмечались в закрытых и полужакрытых коллективах (школы, больницы, религиозные общины и, особенно, военные заведения), т.е. там, где большую роль в распространении БГСА - инфекций играл «фактор скученности». За исключением серии наблюдений в Сан-Диего и небольшого числа семейных случаев в штате Юта, данный фактор, по всей видимости, не был столь существенным во время этих недавних вспышек.

Следующим отличием было то, что поражались преимущественно дети из семей среднего класса, проживавших в пригородах и сельской местности. В этих семьях годовой доход был примерно в 2 раза выше среднего по

миналось выше, «на арену» вышли БГСА - штаммы М-1 и М-3, отличающиеся чрезвычайно высокой вирулентностью и наиболее часто выделяемые при инвазивных формах.

При синдроме стрептококкового токсического шока основными входными воротами для инфекции служат кожа и мягкие ткани. Однако в 10-20% случаев заболевание ассоциировалось с первичным очагом, локализующимся в лимфоидных структурах носоглотки [30]. Пока-

Таблица 3.

**Синдром стрептококкового токсического шока [33, в модификации].**

- гриппоподобный продромальный период
- интенсивные боли в конечностях
- лихорадка > 38°C
- спутанность сознания
- прогрессирующая гипотония
- поражение почек
- коагулопатия
- острый респираторный дистресс-синдром
- обширные некрозы мягких тканей
- эритематозная кожная сыпь со склонностью к десквамации

зано, что БГСА - изоляты, выделенные от больных с этим синдромом, продуцируют стрептококковый экзотоксин А. Такие штаммы выделялись от больных скарлатиной еще в доантибиотическую эру и впоследствии надолго исчезли из циркуляции. Почему же они появились вновь? При изучении культур с использованием мультилокусного электрофореза было показано, что эти штаммы стали более вирулентными путем так называемого приобретения по горизонтали (через бактериофаги) нового генетического материала, включающего ген, кодирующий продукцию стрептококкового экзотоксина А. На выработку этого экзотоксина макроорганизм дает выраженный цитокиновый ответ, заключающийся в быстром нарастании концентрации интерлейкина-1-бета, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли - альфа и других, что в результате приводит к разнообразным сосудистым и тканевым поражениям [11, 14, 15, 35].

Сравнительно недавно получены данные, свидетельствующие об участии в патогенезе инвазивных БГСА - инфекций экзотоксина В, который продуцируют около 80% стрептококковых штаммов. Данный экзотоксин представляет собой цистеинпротеиназу, играющую важную роль в бактериальной диссеминации и инвазии. Кроме того, экзотоксин В вызывает активацию интерлейкина-1-бета, плазменных кининов и металлопротеиназ, способствуя таким образом развитию шокового статуса [10, 17, 28].

Заслуживает внимания еще один аспект данной проблемы. Оказалось, что у ряда больных с наиболее тяжелым течением БГСА - инфекций, сопровождавшихся развитием шока, в дебюте заболевания на догоспитальном этапе назначались различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по поводу предполагаемого артрита, травмы мышц, флебита.

Данная тенденция была отмечена D. Stevens, и им же высказано предположение о существовании взаимосвязи между этими двумя фактами [32]. Хорошо известно, что, наряду с влиянием на экспрессию циклооксигеназы, многие НПВП обладают рядом альтернативных механизмов действия. В частности, они ингибируют хемотаксис, фагоцитоз, высвобождение кислородных радикалов, играющих существенную роль в разрушении микрооргани-

мов. Исследованиями на экспериментальных моделях и здоровых добровольцах также было показано, что назначение НПВП (в частности, ибупрофена) в присутствии эндотоксина приводит к повышению сывороточной концентрации интерлейкина-6 и особенно фактора некроза опухоли - альфа, уровень которого возрастает в 4-10 раз [26, 31]. Как указывалось выше, эти провоспалительные цитокины играют основную роль в развитии шокового синдрома. Следовательно, гипотеза D. Stevens имеет определенные теоретические обоснования, но, несомненно, нуждается в подтверждении в ходе дальнейших исследований.

Основные клинические характеристики синдрома стрептококкового токсического шока представлены в таблице 3. В целом же данный синдром по тяжести клинических проявлений, скорости прогрессирования гипотонии и органических поражений и, наконец, по уровню летальности превосходит стафилококковый или вызванный грамотрицательными микробами шок. Летальность при синдроме стрептококкового токсического шока достигает 80%.

По данным отечественных авторов, в России в конце 80-х - начале 90-х годов XX века также появились в циркуляции серотипы БГСА, причастные к возникновению тяжелых генерализованных форм инфекции: М-3, М-5, М-6, М-11, М-28. [3]. Имеются сообщения о наблюдавшихся в 1987-1991 гг. быстротечных случаях стрептококковой инфекции у детей в Ленинграде и Северодвинске с летальными исходами. У подавляющего большинства больных БГСА - инфекция не была распознана при жизни. Заболевание чаще всего трактовалось как острая респираторная вирусная инфекция, паротит, геморрагическая лихорадка и т.д. Как следствие, более 80% детей практически не получали антибактериальную терапию [7, 8]. Отдельные случаи гибели детей от быстрого стрептококкового сепсиса отмечены в 1993-1994 гг. в Санкт-Петербурге [6]. Эти факты не могут не настораживать.

Таким образом, вышеупомянутые изменения в эпидемиологии БГСА - инфекций обусловлены очевидным ростом вирулентности микроба и возрождением определенных стрептококковых серотипов. Причины этих изменений до конца не выяснены. Существенное значение может иметь снижение иммунитета макроорганизма к указанным серотипам по причине их низкой распространенности в течение нескольких десятилетий. Одной из возможных причин является также выработанная в процессе эволюции способность некоторых БГСА - штаммов претерпевать структурные изменения, играющие роль новых факторов вирулентности.

**Проблемы антибактериальной терапии БГСА - инфекций.**

В настоящее время в лечении БГСА - инфекций применяют 4 основных группы антибиотиков: пенициллины, цефалоспорины, макролиды и линкозамиды.

Поскольку БГСА сохраняет высокую чувствительность к бета - лактамным антибиотикам, пенициллин по-прежнему остается препаратом выбора при лечении импетиго, рожистого воспаления, а также в виде дюрантной формы - бензатин - пенициллина - при профилактике ОРЛ. Однако при БГСА - тонзиллитах/фарингитах частота неудач применения пенициллина (главным образом, феноксиметилпенициллина) достигает 38% [19]. В доступной широкому кругу клиницистов отечественной литературе последних лет имеются публикации, посвященные современным подходам к рациональной антимикробной терапии при этих нозологических формах [1, 4]. Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что в настоящее время практически во всех странах мира, в том числе и в России, отмечается

высокая частота высеваемых от больных ангиной и фарингитом БГСА - штаммов, которые устойчивы к тетрациклам, ко-тримоксазолу (бисептолу), сульфаниламидам и хлорамфениколу. Поэтому применение этих препаратов должно быть исключено из арсенала антибактериальной терапии при данной форме инфекции.

При инвазивных БГСА - инфекциях эффективность бета - лактамных антибиотиков, в первую очередь, пенициллина, оказалась значительно меньшей, особенно при задержке начала лечения. На основании проведенных экспериментальных исследований установлено, что при инвазивных формах микробная масса в очаге инфекции чрезвычайно высока. В этих условиях большинство бактерий переходит в стационарную фазу размножения (так называемый *inoculum* - эффект). Данное обстоятельство само по себе снижает действенность пенициллина, поскольку хорошо известно, что максимальная эффективность бета-лактamных антибиотиков наблюдается в экспоненциальной (логарифмической) стадии размножения, когда бактерии обладают наибольшей биохимической и биологической активностью. Кроме того, основной мишенью действия бета - лактамных антибиотиков являются специфические ферменты, участвующие в синтезе пептидогликана клеточной стенки - так называемые пенициллинсвязывающие белки, экспрессия которых в стационарной фазе значительно снижена. В результате применение бета - лактамных антибиотиков (особенно при поздно начатом лечении) в подавляющем большинстве случаев инвазивных БГСА - инфекций оказывается безуспешным [34].

Гораздо большая эффективность терапии инвазивных БГСА - инфекций была достигнута при использовании антибиотика из группы линкозамидов - клиндамицина. Это объясняется рядом факторов, представленных в таблице 4. Хотя клиндамицин относится к бактериостатическим антибиотикам, при назначении в высоких дозах (не менее 2,4 - 2,7 г/сут) этот препарат по отношению к БГСА оказывает четкое бактерицидное действие.

Несмотря на то, что появившиеся в последние годы новые антибактериальные средства существенно расширили возможности терапии БГСА - инфекций, они не решили данную проблему полностью. В связи с этим многи-

ми исследователями возлагаются большие надежды на вакцину, содержащую эпитопы М - протеинов высоковирулентных БГСА - штаммов, не вступающих в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Недавно канадская компания «ID Biomedical» и Национальный институт аллергии и инфекционных болезней США объявили о начале клинических испытаний

Таблица 4.  
Преимущества клиндамицина при лечении инвазивных БГСА - инфекций [33].

- механизм действия - ингибирование синтеза белка рибосомами
- подавление синтеза бактериальных токсинов
- ингибция синтеза М-протеина
- более длительный постантибиотический эффект
- угнетение синтеза фактора некроза опухоли-альфа

такой вакцины с участием 30 здоровых добровольцев. Результаты обширных доклинических исследований показали, что созданная рекомбинантная вакцина против БГСА стимулирует иммунный ответ без каких либо признаков токсичности. По утверждению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства штаммов БГСА, в том числе, вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротический фасциит. Основная задача клинических испытаний будет состоять в оценке безопасности и эффективности повышенных доз вакцины [5]. Хочется надеяться, что упомянутая работа послужит отправным пунктом для последующей серии клинических исследований, имеющих своей целью защитить человечество от высоковирулентных БГСА - инфекций.

Таким образом, БГСА - инфекция по-прежнему остается одной из актуальных проблем современной медицины и требует к себе самого пристального внимания как ученых-медиков, так и практических врачей различных специальностей, в том числе, конечно, и ревматологов.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Белов Б.С., Насонова В.А., Гришаева Т.П., Сидоренко С.В. Острая ревматическая лихорадка и А - стрептококковый тонзиллит: современное состояние проблемы, вопросы антибиотикотерапии. Антибиот. и химиотер., 2000, 4, 22 -27.
2. Беляков В.Д. Сюрпризы стрептококковой инфекции. Вестн. РАМН, 1996, 11, 24 - 28.
3. Брико Н.И. Стрептококковая (группы А) инфекция: взгляд на ситуацию, сложившуюся к началу XXI века. Врач, 2000, 8, 19-23.
4. Насонова В.А. Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита. Росс. ревматол., 1999, 4, 20 - 27.
5. Первая вакцина против стрептококков группы А за последние 20 лет. Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотерап., 1999, 1, 77.
6. Тотолян А.А., Малеев В.В. Современные проблемы стрептококковой инфекции. Журн. микробиол., 1996, 2, 117 - 120.
7. Ходасевич Л.С. К патологической анатомии генерализованной стрептококковой инфекции. Арх. патол., 1990, 12, 19 - 24.
8. Цинзерлинг А.В., Иоакимова К.Г. Стрептококковая инфекция: формы и их морфологические проявления. Арх. патол., 1987, 5, 3-11.
9. Bronze M.S., Dale J.B. The reemergence of serious group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. Am. J. Med. Sci., 1996, 311, 1, 41 - 55.
10. Burns E.H., Marciel A.M., Musser J.M. Activation of a 66-kilodalton human endothelial cell matrix metalloprotease by *Streptococcus pyogenes* extracellular cysteine protease. Infect. Immun., 1996, 64, 4744-4750.
11. Cleary P.P., Kaplan E.L., Handley J.P. et al. Clonal basis for resurgence of serious *Streptococcus pyogenes* disease in the 1980s. Lancet, 1992, 339, 518-521.
12. Colman G., Tanna A., Gaworzewska E.T. Changes in the distribution of serotypes of *Streptococcus pyogenes*. In: New perspectives on streptococci and streptococcal infections. Ed. G.Orefici. Stuttgart, Springer-Verlag, 1992, 7-14.
13. Demers B., Simor A.E., Vellend H. et al. Severe invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada: 1987-1991. Clin. Infect. Dis., 1993, 16, 6, 792-800.
14. Hackett S.P., Schlievert P.M., Stevens D.L. Cytokine production by human mononuclear cells in response to streptococcal exotoxins. Clin. Res., 1991, 39, 189A.
15. Hauser A.R., Stevens D.L., Kaplan E.L. et al. Molecular epidemiology of pyrogenic exotoxins from *S. pyogenes* isolates associated with toxic shock-like syndrome. J. Clin. Microbiol., 1991, 29, 1562-1567.
16. Hefelfinger D.C. Resurgence of acute rheumatic fever in west Alabama. South Med. J., 1992, 85, 761-765.

17. Hervald H., Collin M., Muller-Esterl W., Bjorck L. Streptococcal cysteine proteinase releases kinins: a novel virulence mechanism. *J. Exp. Med.*, 1996, 184, 665 – 673.
18. Hoge C.W., Schwartz B., Talkington D.F. et al. The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. *JAMA*, 1993, 269, 3, 384 – 389.
19. Holm S.E. Reasons for failures in penicillin treatment of streptococcal tonsillitis and possible alternatives. *Pediatr. Inf. Dis. J.*, 1994, 13, 1, suppl.1, 66 – 70.
20. Holm S.E., Norrby A., Bergholm A.M., Norgren M. Aspects of pathogenesis of serious group A streptococcal infections in Sweden 1988-1989. *J. Infect. Dis.*, 1992, 166, 31-37.
21. Hosier D.M., Craenen J.M., Teske D.W., Wheller J.J. Resurgence of acute rheumatic fever. *Am. J. Dis. Child.*, 1987, 14, 7, 730 – 733.
22. Johnson DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. *J. Infect. Dis.*, 1992, 166, 2, 374-382.
23. Kaplan E.L. Public health implication of group A streptococcal infections in the 1990s. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994, 13, 6, 580 – 583.
24. Kavey R.E., Kaplan E.L. Resurgence of acute rheumatic fever [Letter]. *Pediatrics*, 1989, 84, 585 – 586.
25. Markowitz M. Changing epidemiology of group A streptococcal infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994, 13, 6, 557 – 560.
26. Martich G.D., Danner R.L., Ceska M., Suffredini A.F. Detection of interleukin 8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin the effect of antiinflammatory agents. *J. Exp. Med.*, 1991, 173, 1021 – 1024.
27. Martin P.R., Hoiby E.A. Streptococcal serogroup A epidemic in Norway 1987-1988. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1990, 22, 421 – 429.
28. Norrby-Teglund A, Kotb M. Host-microbe interactions in the pathogenesis of invasive group A streptococcal infections. *J. Med. Microbiol.*, 2000, 49, 10, 849-852.
29. Schwartz B., Facklam R.R., Breiman R.F. Changing epidemiology of Group A streptococcal infection in the USA. *Lancet*, 1990, 336, 1167 – 1171.
30. Shulman S.T. Complications of streptococcal pharyngitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994, 13, 1, suppl., 70 – 74.
31. Spinaz G.A., Bloesch D., Keller U. et al. Pretreatment with ibuprofen augments circulating tumor necrosis factor- $\alpha$  interleukin-6, and elastase during endotoxemia. *J. Infect. Dis.*, 1991, 163, 89 – 95.
32. Stevens D.L. Could nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 4, 977-980.
33. Stevens D.L. Streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis. *Annu. Rev. Med.*, 2000, 51, 271 – 288.
34. Stevens D.L., Yan S., Bryant A.E. Penicillin binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo: an explanation for the inoculum effect. *J. Infect. Dis.*, 1993, 167, 1401 – 1405.
35. Stevens D.L., Tanner M.H., Winship J. et al. Severe group A streptococcal infections associated with toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 1-7.
36. Stollerman G.H. Rheumatic fever. *Lancet*, 1997, 349, 9056, 935 – 943.
37. Stromberg A., Romanus V., Burman L.G. Outbreak of Group A streptococcal bacteremia in Sweden: an epidemiologic and clinical study. *J. Infect. Dis.*, 1991, 164, 595 – 598.
38. Veasy L.G. Lessons learned from the resurgence of rheumatic fever in the United States. In: *Rheumatic fever*. Ed. J.Narula, R. Virmani, K.S. Reddy, R. Tandon. Washington. Am. Reg. Pathol., 1999, 69 – 78.
39. Veasy L.G., Wiedmeier S.E., Orsmond G.S. et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 421 – 427.
40. Wald E.R., Dashefsky B., Feidt C. et al. Acute rheumatic fever in Western Pennsylvania and the Tristate area. *Pediatr.*, 1987, 80, 3, 371 – 374.
41. Wallace M.R., Garst P.D., Papadimos T.J., Oldfield E.C. The return of acute rheumatic fever in young adults. *JAMA*, 1989, 262, 2557-2561.

#### Abstract.

At present group A streptococcal infection remains one of the important problems of medicine. From the middle of the 1980-es number of diseases with group A streptococcal etiology significantly increased in many countries of the world. It coincided with return of disappeared from circulation highly toxigenic and virulent serotypes M-1, M-3, M-5, M-18. Outbreaks of acute rheumatic fever were registered among civil and military persons in USA. Wide distribution of tonsillitis, pharyngitis and streptoderma in USA and in countries of Western Europe is accompanied by increase of invasive group A streptococcal diseases (bacteriemia, sepsis, necrotizing fasciitis and myositis, toxic shock syndrome) affecting predominantly working age people with fulminant development and high mortality reaching 80%. Causes of group A streptococcal infection epidemiology changes are not quite clear. Decrease of macroorganism immune response to above mentioned serotypes may play a role because their distribution was low for several decades. Created during evolution ability of some group of A streptococcal strains to develop structural changes increasing virulence may also be one of the causes. Main groups of antibiotics using for treatment of group A streptococcal infection are penicillines, cephalosporines, macrolides and lincosamides. Now practically in all countries of the world (including Russia) high frequency of group A streptococcal strains resistant to tetracyclines, co-trimoxazol, sulphanilamides and chloramphenicol is noted in patients with angina and pharyngitis. So these drugs should not be used in this form of infection. Efficacy of penicillines in invasive forms of group A streptococcal infection is low because of insufficient expression of penicillin-binding proteins by the microbe. Clindamycin is more effective in such cases.

**Key words:** beta-hemolytic group A streptococci, pharyngitis, tonsillitis, acute rheumatic fever, necrotizing fasciitis, streptococcal toxic shock syndrome, antibiotics, penicillin, clindamycin.