

ИНВАЗИВНАЯ СТРЕПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ ГРУППЫ А С МОЛНИЕНОСНЫМ ТЕЧЕНИЕМ У ДЕТЕЙ



С.Б. Яцышина, М.В. Мамошина, М.А. Елькина, О.А. Поляева, Ю.В. Михайлова,
А.А. Шеленков, А.Е. Егорова, В.В. Малеев

ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

Резюме. Стрептококковые инфекции группы А доминируют среди инвазивных стрептококковых инфекций. Основной их возбудитель, *Streptococcus pyogenes*, достаточно устойчив во внешней среде и имеет большое число факторов патогенности, кодируемых хромосомой или передающихся путем горизонтального переноса посредством бактериофагов. Разные генетические варианты *S. pyogenes* могут иметь различный набор факторов патогенности, который может меняться в процессе эволюции возбудителя и определяет вирулентность конкретного изолята. При коротком инкубационном периоде заболевание может протекать с развитием инвазивной инфекции и синдрома токсического шока с неблагоприятным исходом в течение 7 дней от начала заболевания. Целью этой статьи является повышение настороженности врачей в отношении стрептококковой инфекции: своевременного распознавания и проведения ранней лабораторной диагностики, от чего напрямую зависят своевременное начало адекватного лечения и исход заболевания. В статье представлены данные анализа заболеваемости стрептококковой инфекцией в России и в мире, обзор методов лабораторной диагностики и генетического типирования возбудителя. Максимальное число случаев стрептококковой септицемии в России было зарегистрировано в 2022 г., что составило 69% всех случаев за время наблюдения с 2014 по 2022 г. Также в статье приводится описание двух клинических случаев молниеносного течения инвазивной стрептококковой инфекции группы А у детей, имевших симптомы ОРВИ в дебюте заболевания. Представлены результаты различных методов лабораторной диагностики, подтверждающих диагноз. Выполнена генетическая характеристика изолятов микроорганизмов методом глубокого секвенирования ДНК. В биологическом материале пациентов (включая аутопсийный в одном случае) идентифицирован *S. pyogenes* сиквенс-тип ST-28, серотипы *emm-1.25* и *emm-1.0*. Возрастающая значимость инвазивной стрептококковой инфекции для здравоохранения России и других стран может быть связана с возможной сменой доминирующих генетических вариантов *S. pyogenes*. В связи с этим необходимы изучение циркулирующих генотипов *S. pyogenes* на постоянной основе в рамках надзора за стрептококковой инфекцией и разработка вакцины для специфической профилактики.

Ключевые слова: инвазивная стрептококковая инфекция группы А, детские инфекции, эпидемиология, лабораторная диагностика, типирование *S. pyogenes*, молниеносное течение, неблагоприятный исход.

Адрес для переписки:

Яцышина Светлана Борисовна
111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а, стр. 2,
ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (495) 974-96-46 (доб. 2260).
E-mail: svetlana.yatsyshina@pcr.ms

Contacts:

Svetlana B. Yatsyshina
111123, Russian Federation, Moscow, Novogireevskaya str., 3a, build. 2,
Central Research Institute of Epidemiology.
Phone.: +7 (495) 974-96-46 (add. 2260).
E-mail: svetlana.yatsyshina@pcr.ms

Для цитирования:

Яцышина С.Б., Мамошина М.В., Елькина М.А., Поляева О.А., Михайлова Ю.В., Шеленков А.А., Егорова А.Е., Малеев В.В. Инвазивная стрептококковая инфекция группы А с молниеносным течением у детей // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 6. С. 1009–1017. doi: 10.15789/2220-7619-FIG-15637

Citation:

Yatsyshina S.B., Mamoshina M.V., Elkina M.A., Polyeva O.A., Mikhailova Yu.V., Shelenkov A.A., Egorova A.E., Maleev V.V. Fulminant invasive group A streptococcal infection in children // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 6, pp. 1009–1017. doi: 10.15789/2220-7619-FIG-15637

FULMINANT INVASIVE GROUP A STREPTOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN

Yatsyshina S.B., Mamoshina M.V., Elkina M.A., Polyayeva O.A., Mikhailova Yu.V., Shelentov A.A., Egorova A.E., Maleev V.V.

Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, Moscow, Russian Federation

Abstract. Group A streptococcal infections dominate among invasive streptococcal infections, with the major causative agent, *Streptococcus pyogenes*, being quite stable in the environment and bearing a large number of chromosome encoded pathogenicity factors or transmitted by horizontal transfer through bacteriophages. Different genetic variants of *S. pyogenes* can have a different set of pathogenicity factors able to change during pathogen evolution and determine virulence level for specific isolate. With a short incubation period, the disease can proceed with developing invasive infection and toxic shock syndrome with unfavorable outcome within 7 days from disease onset. The purpose of this article is to increase the doctors' alertness to early recognition and diagnosis, which directly affects adequate treatment in a timely manner and disease outcome. The data on streptococcal morbidity in Russia and worldwide, review of laboratory diagnostic methods and pathogen genetic typing are presented. The maximum number of cases of streptococcal septicemia in Russia was registered in 2022, which accounted for 69% of all cases during the 2014–2022 observation period. The article also describes two clinical cases of fulminant invasive group A streptococcal infection in children with symptoms of acute respiratory viral infections at the onset of the disease. The results of various laboratory diagnostics methods verifying the diagnosis are presented. The genetic characterization of microbial isolates was performed by deep DNA sequencing. In the biological material from patients (including autopsy in one case), *S. pyogenes* sequence type ST-28, serotypes *emm-1.25* and *emm-1.0* were identified. The increasing importance of invasive streptococcal infection for health care in Russia and other countries may be associated with a possible change in dominating *S. pyogenes* genetic variants. In this regard, the study on circulating *S. pyogenes* genotypes on an ongoing basis as part of surveillance of streptococcal infection and development of vaccine for specific prevention are required.

Key words: invasive group A streptococcal infection, childhood infections, epidemiology, laboratory diagnostics, *S. pyogenes* typing, fulminant course, poor outcome.

Введение

Стрептококковые инфекции — это группа заболеваний, возбудителями которых являются стрептококки различных видов и серогрупп. Они характеризуются поражением верхних дыхательных путей (ангины, фарингиты, ОРЗ, отиты и др.), кожных покровов (импетиго, эктима), провоцируют развитие таких заболеваний, как скарлатина, рожа, а также способны привести к постстрептококковым аутоиммунным (гломерулонефрит, ревматизм) и токсико-септическим (синдром токсического шока, миозит и др.) осложнениям.

Стрептококковые инфекции группы А (СГАИ) занимают доминирующую позицию в патологии человека относительно других инвазивных стрептококковых инфекций, характеризуются коротким инкубационным периодом (2–5 дней). Основной их возбудитель — *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) — достаточно устойчив во внешней среде, обладает широким спектром факторов вирулентности. *S. pyogenes* циркулирует в популяции людей, передаваясь воздушно-капельным путем от больных и носителей, чаще встречается у детей в возрасте от 5 до 15 лет, пик приходится на 7–8 лет [7]. Во многих случаях *S. pyogenes* связан с легкими, саморазрешающимися инфекциями кожи и ротоглотки. Однако распространение бактерий на обычно стерильные локусы организма может привести к различным инвазивным состояниям, связанным с высокой заболеваемостью и летальностью [16]. Порядка 44% случаев

синдрома стрептококкового токсического шока (СТШ) и 19% случаев инвазивной стрептококковой инфекции в целом заканчиваются летально в течение 7 дней от начала заболевания [1]. По последним оценкам ежегодно в мире регистрируется по меньшей мере 517 000 смертей из-за заболеваний, вызываемых *S. pyogenes* [5].

В патогенезе инфекции, вызванной *S. pyogenes*, участвует большое число факторов патогенности (факторов адгезии, пирогенных экзотоксинов, экзоэнзимов и модуляторов иммунной системы человека), кодируемых хромосомой или передающихся путем горизонтального переноса посредством бактериофагов [5]. При этом разные генетические варианты *S. pyogenes* могут иметь различный набор факторов патогенности, который может меняться в процессе эволюции возбудителя и определяет вирулентность конкретного изолята.

В данной публикации проводится анализ заболеваемости, обзор методов лабораторной диагностики и генетического типирования возбудителя, а также приводится описание двух клинических случаев молниеносного течения инвазивной стрептококковой инфекции группы А (иСГАИ) у детей, результаты лабораторной диагностики и генетической характеристики возбудителя с целью повышения настороженности врачей в своевременном распознавании, проведения ранней диагностики и незамедлительного адекватного лечения, от чего напрямую зависит исход заболевания.

Анализ заболеваемости

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2022 г. (особенно с сентября 2022 г.) в ряде европейских стран отмечался рост случаев иСГАИ у детей в возрасте до 10 лет. За тот же период было зарегистрировано несколько летальных исходов у детей в возрасте до 10 лет, связанных с иСГАИ, в том числе во Франции, Ирландии, Испании и Великобритании. В Великобритании и Франции наблюдаемое число случаев иСГАИ среди детей в несколько раз превышало допандемические показатели за аналогичный период [20].

Во Франции необычный рост числа случаев иСГАИ был отмечен с середины ноября 2022 г., а в Нидерландах Национальный институт общественного здравоохранения и охраны окружающей среды (RIVM) выявил рост числа случаев иСГАИ среди детей начиная с марта 2022 г. В Швеции, начиная с октября 2022 г., также отмечался рост случаев иСГАИ у детей в возрасте до 10 лет по сравнению с тем же периодом до пандемии COVID-19. По данным Агентства санитарно-эпидемиологической безопасности Великобритании после наблюдаемой в Англии необычно высокой заболеваемости СГАИ в летние месяцы и ее снижения в августе 2022 г. количество зарегистрированных случаев заболевания снова возросло в период с середины сентября до начала декабря и остается выше уровня, обычно наблюдаемого в это время года [21].

В Дании наблюдались исторически низкие показатели заболеваемости иСГАИ во время ограничений, связанных с COVID-19. Однако число случаев заболевания начало быстро расти в ноябре 2022 г., достигнув пика в январе 2023 г., когда ежемесячная заболеваемость СГАИ составляла 118 случаев на 100 тыс. населения, что в 3,5 раза больше, чем наблюдаемые пиковые показатели в 2018–2019 гг., а ежемесячный уровень заболеваемости иСГАИ составлял 1,7 на 100 тыс. населения, что в 3 раза превышает пиковые показатели, наблюдаемые в 2018–2019 гг. У детей в возрасте до 5 лет наблюдался высокий рост заболеваемости иСГАИ по сравнению с «доковидным» периодом. Показатели смертности были аналогичны предыдущим годам во всех возрастных группах: 30% среди людей 85 лет и старше и менее 5% среди детей в возрасте до 5 лет. Существенных различий в заболеваемости между полами в течение зимнего сезона не наблюдалось: женщины составляли 47,5% (222/467) от общего числа случаев, 41,7% (15/36) среди детей до 5 лет, 52,8% (105/199) в возрасте 5–64 лет и 44% (102/232) среди лиц в возрасте 65 лет и старше [13].

В России с 2014 г. на основании Приказа Росстата № 52 от 28.01.2014 г. в официальную регистрацию была включена стрептококковая септицемия (А40). Однако заболеваемость

стрептококковой (группы А) инфекцией по данным формы № 2 оценить невозможно в силу далеко не полной регистрации и учета всех ее случаев [2]. Вместе с тем вклад иСГАИ в заболеваемость стрептококковой септицемией (А40) также оценить не представляется возможным. Однако по имеющимся данным можно косвенно судить о росте заболеваемости иСГАИ в России в 2022 г. в сравнении с 2020–2021 гг.

Так по данным наблюдения за 2014–2022 гг. было зарегистрировано всего 194 случая стрептококковой септицемии, из них 26 случаев — со смертельным исходом. Наибольшее число случаев стрептококковой септицемии (69, 35%) было зарегистрировано в 2022 г., из них 4 случая — со смертельным исходом. Тогда как в предыдущие годы было выявлено от 8 до 26 случаев стрептококковой септицемии в год.

Данные статистического наблюдения (формы № 2) по заболеваемости стрептококковой инфекцией (впервые выявленной), скарлатинной и стрептококковой септицемией на 100 тыс. населения за период с 2014 по 2022 г. представлены на рис.

На основании этих данных в 2022 г. темп роста впервые выявленных стрептококковых инфекций составил 277%, а абсолютный прирост — 13,9 (на 100 тыс. населения).

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика служит основанием для постановки диагноза СГАИ.

Культуральное исследование имеет высокую специфичность и чувствительность, однако для выделения и идентификации бактериальной культуры требуется определенное количество времени (24–48 ч, при определении чувствительности к антибиотикам вплоть до 7 дней), что удлиняет сроки до начала лечения [7].

В соответствии с «МУ 3.1.1885-04.3.1. Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор и профилактика стрептококковой (группы А) инфекции. Методические указания» с целью назначения уже на ранних этапах заболевания наиболее эффективных методов лечения, способных предупредить тяжелые последствия стрептококковых инфекций, используются методы экспресс-идентификации стрептококка группы А, с помощью которых можно в течение 15–20 мин диагностировать острую стрептококковую инфекцию без предварительного выделения чистой культуры возбудителя.

Специфичность и чувствительность современных экспресс-тестов для определения антигенов *S. pyogenes* в среднем составляют 94 и 97% соответственно [6]. Это означает, что положительным результатам экспресс-теста можно доверять, и подтвердить их культуральным исследова-



Рисунок. Заболеваемость стрептококковой инфекцией (впервые выявленной), скарлатиной и стрептококковой септициемией на 100 тыс. населения за период с 2014 по 2022 г.

Figure. 2014–2022 incidence of streptococcal infection (newly detected), scarlet fever and streptococcal septicemia per 100 thousand population

дованием не требуется из-за высокой специфичности тестов. Однако при получении отрицательного результата экспресс-теста по определению антигенов *S. pyogenes* у детей с подозрением на заболевание, вызванное β-гемолитическим стрептококком группы А, его следует подтвердить культуральным исследованием.

Существует 2 поколения экспресс-тестов [3]:

– I поколение — выявление антигена с помощью реакции агглютинации (латекс-агглютинация или коаггутинация), отличаются низкой чувствительностью и недостаточно высокой специфичностью (55 и 90% соответственно) относительно культуральных исследований;

– II поколение — выявление антигена с помощью иммуноферментного анализа или иммунохроматографии, обладают более высокими показателями чувствительности и специфичности (> 95%).

К настоящему времени в мире выпускается большое количество экспресс-тестов, предназначенных для определения антигена *S. pyogenes* (табл.).

Помимо экспресс-тестов для определения антигенов *S. pyogenes* и СГАИ можно диагностировать методами амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), обнаруживающими ДНК *S. pyogenes* с использованием диагностических наборов, разрешенных к применению в Российской Федерации в установленном порядке. Исследование и интерпретация результатов проводится согласно инструкции и другой эксплуатационной документации к набору реагентов.

Применение МАНК также позволяет определить последовательность гена *emm*, кодирующего поверхностный М-белок *S. pyogenes*, что является «золотым стандартом» молекулярного типирования стрептококков [4], поскольку гипервариабельный аминокислотный терминальный конец М-белка (40–50 аминокислот) служит главным иммуногенным эпитопом *S. pyogenes* [12].

Процедура включает выделение ДНК исследуемого изолята *S. pyogenes*, амплификацию гена *emm* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирование фрагмента амплификации методом Сэнгера в соответствии с протоколом CDC [18]. Последовательность гена *emm*

Таблица. Сравнительная характеристика иммунохроматографических экспресс-тестов* для выявления антигенов *S. pyogenes*

Table. Comparative characteristics of immunochromatographic rapid tests* for detection of *S. pyogenes* antigens

Название Name	Производитель Manufacturer	Диагностическая чувствительность, % Diagnostic sensitivity, %	Диагностическая специфичность, % Diagnostic specificity, %
РЭД стрептококк А/RED Streptococcus A	Россия/Russia	> 99	> 99
ИХА-СтрептоА/ИНА-StreptoA	Россия/Russia	98,81	99,18
Стрептатест/Streptatest	Франция/France	97	95
OSOM Strep A Test	США/USA	96	98
BinaxNOW® Strep A Card	США/USA	92	100
Hexagon Strep A	Германия/Germany	91,8	97,7
Стреп А Стик/Strep A Stick	Израиль/Israel	89,8	97

Примечание. *Зарегистрированных в Российской Федерации.

Note. *Registered in the Russian Federation.

можно также определить с помощью секвенирования нового поколения (NGS). Определение принадлежности к тому или иному серотипу полученной последовательности гена *emm* основывается на сравнении с постоянно пополняемой базой данных CDC [17].

Известно более чем 200 типов гена *emm* [15]. Показана высокая (более 80%) степень совпадения фенотипического М-типирования и типирования на основе определения гена *emm*.

Еще одной генетической характеристикой бактерий, имеющей эпидемиологическое значение, служит определение комбинации аллелей нескольких генов «домашнего хозяйства», так называемый сиквенс-тип (ST).

В случае *S. pyogenes* сиквенс-тип и серотип, определенный по гену *emm* коррелируют друг с другом [14, 15].

Описание клинических случаев иСГАИ с молниеносным течением, результаты лабораторной диагностики и генетической характеристики возбудителей

В декабре 2022 г. из Пермского края в референс-центр по мониторингу инфекций верхних и нижних дыхательных путей ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора был направлен аутопсийный (посмертный) материал для определения этиологии инфекции и проведения углубленных молекулярно-генетических исследований ее возбудителя. По данным направления секционного материала известно, что пациентом являлся мальчик 10 лет, заболевание которого началось остро, протекало молниеносно и крайне тяжело.

Поступил в стационар на 10-й день болезни с признаками прогрессирующего инфекционно-токсического шока с неопределяемым артериальным давлением, число сердечных сокращений — 104 в 1 мин, пульс на периферии слабого наполнения и напряжения, частота дыхания — 25 раз/мин, температура тела — 37,4°C. Кожные покровы были бледными с цианотичным оттенком, наблюдался выраженный акроцианоз, багрово-синюшные пятна по всему телу, на шее, груди, туловище мелкоточечная геморрагическая сыпь. В области бедер, пояснично-крестцового отдела видимых изменений не было. Слизистые ротовой полости были цианотичными, суховатыми, верхнее небо — гиперемировано, без налетов. Спонтанное дыхание сохранялось, но было неэффективным, наблюдалась одышка смешанного характера, аускультативно дыхание справа резко ослаблено. Живот был вздут, при пальпации напряжен; нижний край печени определялся на 2 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпи-

ровалась, при зондировании желудка отделяемое имело вид «кофейной гущи». Обращало на себя внимание нарастание органной недостаточности (SOFA — 17 баллов), сознание было сопорозным, оценка по шкале Глазго — 10 баллов. При лабораторном исследовании крови отмечалась анемия, тромбоцитопения, увеличение палочкоядерных нейтрофилов, резко выраженный метаболический ацидоз, гипоксия, гипергликемия, значительно увеличенные показатели системного воспаления. В анализе мочи определялась протеинурия, эритроциты в осадке. На рентгенограмме органов грудной клетки был выявлен двусторонний инфильтративный процесс, более выраженный в прикорневых отделах. Рентгенография тазовых суставов и бедренных костей патологии не выявила.

Из анамнеза выяснилось, что развитие ребенка протекало оптимально согласно возрасту, на диспансерном учете не состоял, прививки осуществлялись в срок, аллергоанамнез — спокоен. Со слов матери 3–4 недели до заболевания был первично вакцинирован против клещевого энцефалита, так как проживал в эндемичном районе. В окружении ребенка все были здоровы, контакт с инфекционными больными отрицался. Заболевание началось остро с повышения температуры тела до 38,5°C, которое сохранялось в течение двух дней. С 3-го по 6-й дни болезни температура нормализовалась, однако на 7-й день она внезапно повысилась до 39,5°C, на следующий день на фоне высокой температуры появились боли в области правого бедра, принимал противовоспалительные и обезболивающие препараты, в том числе и местно. При обращении за медицинской помощью в поликлинику был выставлен диагноз ОРВИ. На 10-й день болезни ночью ребенок стал беспокойным, отмечалось возбуждение, озноб, мать отметила похолодание верхних и нижних конечностей, скорой помощью доставлен в инфекционную больницу, где выставлен первоначальный диагноз «Энцефалит? Поствакцинальная реакция на прививку против клещевого энцефалита».

В связи с нарастанием угрожающего жизни состояния экстренно проводились реанимационные мероприятия, которые не дали эффекта и через 1,5 ч пребывания в стационаре констатирован смертельный исход. В направлении на патологоанатомическое исследование указан диагноз: «Внебольничная двусторонняя вирусно-бактериальная пневмония неуточненной этиологии. Сепсис. Остеомиелит бедренной кости справа?». Осложнения: Пневмоторакс справа. Дыхательная недостаточность III ст. ИТШ III ст. Отек головного мозга. Отек легких. ДВС III ст. Синдром полиорганной недостаточности. Патологоанатомический диагноз (предварительный): Сепсис. Пневмония.

В Референс-центре по мониторингу за инфекциями верхних и нижних дыхательных путей ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора проведено исследование полученных образцов методом ПЦР с использованием следующих наборов реагентов и лабораторных методик: «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», «АмплиСенс® COVID-19-FL», «АмплиСенс® Mycoplasma pneumoniae/Chlamydia pneumoniae-FRT», «АмплиСенс® Streptococcus pyogenes-скрин/монитор-FL», «АмплиСенс® Пневмоквант-FL» для обнаружения количества ДНК *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, «АмплиСенс® MRSA-скрин-титр-FL» для обнаружения ДНК метициллин-чувствительного и метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентных коагулазо-негативных *Staphylococcus* spp., лабораторная методика для определения количества ДНК *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *E. coli*.

Во всех образцах аутопсийного материала обнаружена ДНК *S. pyogenes*: в легком — в концентрации $6,4 \times 10^6$ копий/мл, в мягких мозговых оболочках — $1,5 \times 10^7$ копий/мл, в коре головного мозга — $4,5 \times 10^6$ копий/мл, в подкорковых структурах — $9,0 \times 10^5$ копий/мл, в стволе головного мозга — в концентрации $4,5 \times 10^5$ копий/мл. Нуклеиновые кислоты других искомым возбудителей, включая вирус SARS-CoV-2, вирусы гриппа, ДНК *M. tuberculosis* complex, ДНК *Neisseria meningitidis*, возбудителей природно-очаговых заболеваний (РНК вируса клещевого энцефалита ДНК *Borrelia* spp., ДНК *Anaplasma phagocytophilum*, ДНК *Ehrlichia muris/chaffeensis*, ДНК *Listeria monocytogenes*, ДНК *Toxoplasma gondii*, ДНК *Leptospira* spp., ДНК *Brucella* spp., ДНК *Coxiella burnetii*) обнаружены не были.

Из образцов венозной крови, взятой у пациента прижизненно, ткани легких и мозговых оболочек в бактериологической лаборатории ГБУЗ ПК «ПККИБ» позднее были выделены бактериальные культуры и также направлены для исследования в ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Пробоподготовка, полногеномное секвенирование с использованием секвенатора MiSeq и последующий биоинформатический анализ бактериальных культур проводились сотрудниками Лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности (ЛММА) ФБУН ЦНИИЭ эпидемиологии.

Сборка и последующий биоинформатический анализ геномов исследованных бактериальных культур подтвердил идентичность и принадлежность изолятов к *S. pyogenes*, а также позволил определить сиквенс-тип ST-28 и серотип *emm-1.25*. Сиквенс-тип анализируемых образцов был определен согласно известной схеме типирования *S. pyogenes* по комбинации аллелей следующих генов домашнего хозяйства: *gki*, *gtr*, *murI*, *mutS*, *recP*,

xpt и *yqiL* [11]. С целью установления *emm*-типа и *emm*-подтипа полученные последовательно-сти сравнивали с данными, опубликованными в базе данных Streptococcus pyogenes emm sequence database [17] с помощью программы BLAST 2.

Генов резистентности к антибиотикам в обеих культурах *S. pyogenes* выявлено не было.

Весной 2023 г. в референс-центр из Республики Коми поступили образцы биоматериала, полученные от ребенка (девочки) в возрасте 14 месяцев с молниеносным течением генерализованной стрептококковой инфекции, и бактериальная культура *S. pyogenes*, выделенная из мокроты больной в лаборатории в ГБУЗРК «Республиканская инфекционная больница» на баканализаторе «Vitec 2», охарактеризованная стандартными методами.

Ребенок поступил в стационар в тяжелом состоянии, обусловленном полиорганной недостаточностью и гектической лихорадкой. Кожные покровы были цианотичными с наличием экхимозов. Дыхание — спонтанное, ослабленное справа, где выслушивались крепитирующие хрипы, артериальное давление не определялось, отмечалась тахикардия. В течении суток прогрессировала полиорганная дисфункция, нарушения метаболизма, нарастала дыхательная недостаточность и повреждения ментального статуса, в течении получаса регистрировалась остановка сердечной деятельности по типу асистолии, восстановленная в результате реанимационных мероприятий. Из анамнеза выяснилось, что за неделю до заболевания девочка контактировала со старшим ребенком в семье, у которого были признаки ОРЗ и подозревалась ангина. Заболевание началось с кашля, повышения температуры тела, слабости, на 4–5-й дни болезни отмечалась многократная рвота, одышка, беспокойство, была госпитализирована на 6-й день болезни.

После восстановления сердечной деятельности на фоне интенсивной терапии в последующие дни состояние оставалось тяжелым, регистрировался субфебрилитет, нарастала подкожная эмфизема грудной и брюшной полости, дыхание — ослабленное, крепитирующие хрипы справа, парез желудочно-кишечного тракта, наблюдались трофические изменения кожи в области дистальных отделов пальцев ног и голеностопных суставов, а также гематома с признаками нагноения на передней поверхности грудной клетки, диурез сохранялся на фоне стимуляции.

При поступлении обследование экспресс-тестом на стрептококк дало положительный результат, в анализе крови отмечалась анемия, лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, другие показатели, характерные для выраженного системного воспаления, ДВС-синдрома, в анализе мочи — протеинурия, бактериурия, эритроциты и лейкоциты в осадке. При рентгенологическом исследовании органов

грудной клетки — двусторонняя полисегментарная деструктивная пневмония, пневмоторакс справа, подкожная эмфизема с обеих сторон. Был установлен диагноз «Стрептококковая инфекция, генерализованная форма, крайне тяжелое течение. Осложнения: сепсис, септический шок, SOFA = 16 баллов, ОРДС, острая внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, деструктивная справа, бронхоплевральный свищ справа, пневмоторакс справа, миокардит, нефрит, гепатит, синдром полиорганной недостаточности, ДВС-синдром, клиническая смерть, постреанимационная болезнь». Предпринятые реанимационные и последующие лечебные мероприятия привели к выздоровлению ребенка.

При исследовании методом ПЦР образцов биологического материала (мазок из зева и мокрота), а также бактериальной культуры, обнаружена ДНК *S. pyogenes* в концентрации: мазок — $9,9 \times 10^3$ копий/мл, мокрота — $1,1 \times 10^4$ копий/мл и культура — $5,6 \times 10^3$ копий/мл. Других искомым возбудителей гриппа, ОРВИ и бактериальной пневмонии в образцах пациента обнаружено не было.

Секвенирование, сборка и последующий биоинформатический анализ генома исследованного изолята бактериальной культуры подтвердил принадлежность изолята к *S. pyogenes*, сиквенс-типу ST-28, серотипу *emm-1.0*. Генов резистентности к антибиотикам выявлено не было.

Заключение

Причины подъема вспышек СГАИ в разных странах остаются не установленными.

Не исключено, что меры социального дистанцирования, принятые во время пандемии коронавируса, могли прервать цикл распространения патогенов, а значит, повлиять на пассивную иммунизацию детей младшего возраста, снижая уровень их защищенности. Помимо этого, рост заболеваемости СГАИ и ее инвазивной формы мог быть спровоцирован появлением новых вариантов возбудителя с измененными антигенными характеристиками и свойствами вирулентности. Изменение доминирующего *emm*-серотипа или появление новых вариантов *emm*-серотипов могут служить индикатором событий такого рода.

Так на фоне роста заболеваемости и СГАИ в Нидерландах в начале 2022 г. была зафиксирована смена доминировавшего ранее среди таких форм заболевания серотипа *S. pyogenes* на *emm-4* и выявлена новая генетическая линия, которая получила название M4 NL22 [19], вытеснившая циркулировавшие до пандемии COVID-19 варианты *emm-4*.

В России ранее (в 2008–2011 гг.) среди изолятов *S. pyogenes*, выделенных от пациентов с иСГАИ, отмечалась высокая степень генетической гете-

рогенности, преобладали типы *emm-28*, *66* и *88*, реже обнаруживались *emm-1*, *64*, *84* и st1731, летальные исходы зафиксированы в случаях инфицирования *emm-1.47*, *64.0*, *66.1* и *77.0* [1].

Исследованные нами изоляты *S. pyogenes*, выделенные в биоматериале обоих детей при иСГАИ молниеносного течения, принадлежали к одному сиквенс-типу — ST28, серотипу *emm-1.0* и его подтипу *emm-1.25*. Согласно литературным данным, такие изоляты *S. pyogenes*, принадлежащие к сиквенс-типу ST28 и серотипу *emm-1.0* или его подтипам, ассоциированы с инвазивностью [9].

Как мы видим, *S. pyogenes* такого генетического варианта ST28/*emm-1.0* и его подтипов и ранее циркулировали в России и других странах мира, однако в годы после пандемии их доля относительно других генетических вариантов в циркуляции выросла.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Греции, половина всех инвазивных случаев иСГАИ, идентифицированных за период 2011–2017 гг., приходилась на серотип *emm-1.0* или его подтипы [12].

Следует отметить, что во время подъема заболеваемости иСГАИ в Германии, пик которых пришелся на январь–февраль 2023 г., среди выделенных изолятов *S. pyogenes* также преобладали принадлежащие к ST28, серогруппе *emm-1.0*, составив 57% случаев заболевания [13].

Чтобы ответить на вопрос, вызвано ли повышение заболеваемости появлением новых, более вирулентных вариантов внутри генетической линии ST28/*emm-1.0* или другими причинами, необходимо определять полный спектр генов вирулентности, для чего потребуются дополнительные исследования методами полногеномного секвенирования изолятов *S. pyogenes*.

Следует иметь в виду, что начальная стадия СГАИ характеризуется гриппоподобным лихорадочным состоянием [1] и что тяжелая форма заболевания может развиваться стремительно, особенно у детей. Важно, чтобы родители и другие лица, осуществляющие уход за детьми, знали о тревожных симптомах и обращались к врачу в случае, если ребенку не становится лучше [20].

У детей с тяжелыми синдромами респираторной инфекции или при лихорадке необходимо проводить дифференциальную диагностику СГАИ (особенно при ранее перенесенной вирусной инфекции, в том числе при ветряной оспе).

Учитывая возможность тяжелых проявлений у детей, необходимо как можно скорее начинать антибактериальное лечение, чтобы минимизировать риск потенциальных осложнений у больных, а также ограничить дальнейшее распространение инфекции. Вместе с тем не стоит забывать, что некоторые изоляты *S. pyogenes* проявляют устойчивость к макролидам [12], а также сообщается о первых мутациях, кото-

рые приводят к снижению их чувствительности к пенициллину [8].

Необходимо выявлять людей, тесно контактировавших с больными иСГАИ и скарлатиной, с последующей диагностикой и ведением в соответствии с национальными клиническими протоколами.

Кроме того, важно инициировать изучение циркулирующих в России генотипов *S. pyogenes* на постоянной основе в рамках надзора за стрептококковой инфекцией.

В условиях отсутствия специфической профилактики СГАИ только раннее и активное выявление, изоляция заболевших и безотлагательное начало специфической и поддерживающей терапии помогут снизить риск тяжелой иСГАИ. В перспективе крайне необходимо создание вакцины.

Однако, несмотря на существенный прогресс в понимании молекулярного патогенеза стрептококковых инфекций группы А и доклинические испытания ряда потенциальных вакцин-кандидатов, разработать хорошо переносимую и эф-

фективную вакцину пока не удастся. Отсутствие четко сформулированных критериев иммунологической эффективности, адекватной модели заражения животных, неопределенность в отношении спроса и коммерческого интереса, опасения по поводу риска развития аутоиммунных осложнений — лишь малая часть препятствий, с которыми пришлось столкнуться разработчикам вакцин [10]. Тем не менее в настоящее время предпринимаются глобальные усилия по продолжению разработок вакцины для профилактики стрептококковых инфекций группы А [8].

Благодарности

Авторы выражают признательность сотрудникам УЗ РК «Республиканская инфекционная больница», ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» за предоставленную возможность выполнения данной работы.

Список литературы/References

1. Брико Н.И., Глушкова Е.В., Носик А.Г., Дмитриев А.В., Дмитриева Н.Ф., Клейменов Д.А., Липатов К.В. Частота заболеваний, вызываемых стрептококками группы А, среди инвазивных инфекций мягких тканей, и характеристика возбудителя // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. Т. 91, № 5. С. 24–31. [Briko N.I., Glushkova E.V., Nosik A.G., Dmitriev A.V., Dmitrieva N.F., Kleimenov D.A., Lipatov K.V. Frequency of diseases caused by group A streptococci among invasive infections of soft tissues and characteristics of the causative agent. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2014, vol. 91, no. 5, pp. 24–31. (In Russ.)]
2. Брико Н.И., Глушкова Е.В. Состояние и тенденции эпидемической ситуации по стрептококковой (группы А) инфекции в России в последние годы // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. Т. 95, № 1. С. 10–16. [Briko N.I., Glushkova E.V. Status and trends of the epidemic situation of group A streptococcal (GAS) infections in Russia in recent years. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2018, vol. 95, no. 1, pp. 10–16. (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-2018-1-10-16
3. Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции. Федеральные клинические рекомендации. М., 2013. 43 с. [Prevention of streptococcal (group A) infections. Federal clinical guidelines. Moscow, 2013. 43 p. (In Russ.)] URL: https://anti-microb.net/wp-content/uploads/Profilaktika-streptokokkovo%CC%86_gruppy-A_-infekcii.pdf (23.08.2023)
4. Эпидемиологический надзор и профилактика стрептококковой (группы А) инфекции: методические указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2005. 52 с. [Epidemiological surveillance and prevention of group A streptococcal infection: Guidelines. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2005 (In Russ.)] URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4737&ysclid=llnv16nvs9633412789 (23.08.2023)
5. Бурова Л.А., Тотолян Артем А. Основные факторы патогенности *Streptococcus pyogenes* // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 1. С. 33–50. [Burova L.A., Totolian A.A. Major pathogenicity factors of *Streptococcus pyogenes*. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 33–50. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MPF-1723
6. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит). Клинические рекомендации. М., 2021. 51 с. [Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis). Clinical guidelines. Moscow, 2021. 51 p. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/306_2?ysclid=llnvopk3x4938558389 (23.08.2023)
7. Захарова И.Н., Бережная И.В., Майкова И.Д., Дубовец Н.Ф., Дмитриева Д.К. Острый тонзиллофарингит стрептококковой этиологии у детей: важность быстрой диагностики // Российский медицинский журнал. 2023. № 2. С. 67–71. [Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Maykova I.D., Dubovets N.F., Dmitrieva D.K. Acute tonsillopharyngitis of streptococcal etiology in children: the importance of rapid diagnosis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2023, no. 2, pp. 67–71. (In Russ.)]
8. Brouwer S., Rivera-Hernandez T., Curren B.F., Harbison-Price N., De Oliveira D.M.P., Jespersen M.G., Davies M.R., Walker M.J. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A streptococcus infection. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2023, vol. 21, no. 7, pp. 431–447. doi: 10.1038/s41579-023-00865-7
9. Chiang-Ni C., Zheng P.X., Ho Y.R., Wu H.M., Chuang W.J., Lin Y.S., Lin M.T., Liu C.C., Wu J.J. emm1/sequence type 28 strains of group A streptococci that express covR at early stationary phase are associated with increased growth and earlier SpeB secretion. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, vol. 47, no. 10, pp. 3161–3169. doi: 10.1128/JCM.00202-09
10. Dale J.B., Walker M.J. Update on group A streptococcal vaccine development. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 33, no. 3, pp. 244–250. doi: 10.1097/QCO.0000000000000644
11. Enright M.C., Spratt B.G., Kalia A., Cross J.H., Bessen D.E. Multilocus sequence typing of *Streptococcus pyogenes* and the relationships between emm type and clone. *Infect. Immun.*, 2001, vol. 69, no. 4, pp. 2416–2427. doi: 10.1128/IAI.69.4.2416-2427.2001

12. Grivea I.N., Syrogiannopoulos G.A., Michoula A.N., Gazeti G., Malli E., Tsilipounidaki K., Fouzas S., Anthracopoulos M.B., Petinaki E. emm Types and clusters and macrolide resistance of pediatric group A streptococcal isolates in Central Greece during 2011–2017. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 5: e0232777. doi: 10.1371/journal.pone.0232777
13. Johannesen T.B., Munkstrup C., Edslev S.M., Baig S., Nielsen S., Funk T., Kristensen D.K., Jacobsen L.H., Ravn S.F., Bindslev N., Gubbels S., Voldstedlund M., Jokelainen P., Hallstrøm S., Rasmussen A., Kristinsson K.G., Fuglsang-Damgaard D., Dessau R.B., Olsén A.B., Jensen C.S., Skovby A., Ellermann-Eriksen S., Jensen T.G., Dzajic E., Østergaard C., Lomborg Andersen S., Hoffmann S., Andersen P.H., Stegger M. Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent *Streptococcus pyogenes* M1 clone, Denmark, 2023. *Euro Surveill.*, 2023, vol. 28, no. 26: 2300291. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.26.2300291
14. McGregor K.F., Spratt B.G., Kalia A., Bennett A., Bilek N., Beall B., Bessen D.E. Multilocus sequence typing of *Streptococcus pyogenes* representing most known emm types and distinctions among subpopulation genetic structures. *J. Bacteriol.*, 2004, vol. 186, no. 13, pp. 4285–4294. doi: 10.1128/JB.186.13.4285-4294.2004
15. McMillan D.J., Drèze P.A., Vu T., Bessen D.E., Guglielmini J., Steer A.C., Carapetis J.R., Van Melderen L., Sriprakash K.S., Smeesters P.R. Updated model of group A streptococcus M protein based on a comprehensive worldwide study. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2013, vol. 19, no. 5, pp. E222–E229. doi: 10.1111/1469-0691.12134
16. Reglinski M., Sriskandan S. Chapter 38 — *Streptococcus pyogenes*. In: *Molecular Medical Microbiology (Second Edition)*. Academic Press, 2015, pp. 675–716. doi: 10.1016/B978-0-12-397169-2.00038-X
17. *Streptococcus* Laboratory: Blast-*emm* & *emm* databases. URL: <https://www2.cdc.gov/vaccines/biotech/strepblast.asp> (23.08.2023)
18. *Streptococcus* Laboratory: M Protein Gene (*emm*) Typing |. URL: <https://www.cdc.gov/streplab/groupa-strep/emm-background.html> (23.08.2023)
19. Van der Putten B.C.L., Bril-Keijzers W.C.M., Rumke L.W., Vestjens S.M.T., Koster L.A.M., Willemsen M., van Houten M.A., Rots N.Y., Vlamincx B.J.M., de Gier B., van Sorge N.M. Novel *emm4* lineage associated with an upsurge in invasive group A streptococcal disease in the Netherlands, 2022. *Microb. Genom.*, 2023, vol. 9, no. 6: mgen001026. doi: 10.1099/mgen.0.001026
20. WHO. Increase in invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities. 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> (06.06.2023)
21. WHO. Increased incidence of scarlet fever and invasive group A streptococcus infection — multi-country. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429> (06.06.2023)

Авторы:

Яцышина С.Б., к.б.н., зав. лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций дыхательных путей отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Мамошина М.В., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций дыхательных путей отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Елькина М.А., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций дыхательных путей отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Поляева О.А., врач-эпидемиолог лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций дыхательных путей отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Михайлова Ю.В., к.б.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов антибиотикорезистентности отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Шеленков А.А., к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Егорова А.Е., научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Малеев В.В., академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора по научной работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия.

Authors:

Yatsyshina S.B., PhD (Biology), Head of Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Respiratory Infections, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

Mamoshina M.V., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Respiratory Infections, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

Elkina M.A., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Respiratory Infections, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

Polyaeva O.A., Epidemiologist, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Respiratory Infections, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

Mikhailova Yu.V., PhD (Biology), Head of Laboratory of Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

Shelenkov A.A., PhD (Physics and Mathematics), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

Egorova A.E., Researcher, Laboratory of Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

Maleev V.V., RAS Full Member, DSc (Medicine), Professor, Advisor to the Director for Scientific Work, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 31.08.2023
Отправлена на доработку 14.11.2023
Принята к печати 02.12.2023

Received 31.08.2023
Revision received 14.11.2023
Accepted 02.12.2023