

ИНВАЗИВНАЯ СТРЕПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ ГРУППЫ А С МОЛНИЕНОСНЫМ ТЕЧЕНИЕМ У ДЕТЕЙ

Яцышина С. Б. ¹,

Мамошина М. В. ¹,

Елькина М. А. ¹,

Поляева О. А. ¹,

Михайлова Ю.В. ¹,

Шеленков А. А. ¹,

Егорова А. Е. ¹,

Малеев В. В. ¹

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация.

FULMINANT INVASIVE GROUP A STREPTOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN

Yatsyshina S. B. ^a,

Mamoshina M. V. ^a,

Elkina M. A. ^a,

Polyaeva O. A. ^a,

Mikhailova Y.V. ^a,

Shelenkov A. A. ^a,

Egorova A. E. ^a,

Maleev V.V. ^a

^a Federal Budget Institute of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation.

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 году, что составило 69% всех случаев за время наблюдения с 2014 по 2022 годы.

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.

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.

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

1 Введение

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

10 Стрептококковые инфекции группы А занимают доминирующую
11 позицию в патологии человека относительно других инвазивных
12 стрептококковых инфекций, характеризуются коротким инкубационным
13 периодом (2-5 дней). Основной их возбудитель - *Streptococcus pyogenes* (*S.*
14 *pyogenes*), достаточно устойчив во внешней среде, обладает широким
15 спектром факторов вирулентности. *S. pyogenes* циркулирует в популяции
16 людей, передаваясь воздушно-капельным путем от больных и носителей, чаще
17 встречается у детей в возрасте от 5 до 15 лет, пик приходится на 7-8 лет. [7].
18 Во многих случаях *S. pyogenes* связан с легкими, саморазрешающимися
19 инфекциями кожи и ротоглотки. Однако распространение бактерий на обычно
20 стерильные участки тела может привести к различным инвазивным
21 состояниям, связанным с высокой заболеваемостью и летальностью [16].
22 Порядка 44% случаев синдрома стрептококкового токсического шока (СТШ)
23 и 19% случаев инвазивной стрептококковой инфекции в целом заканчиваются
24 летально в течение 7 дней от начала заболевания [1]. По последним оценкам,
25 ежегодно в мире регистрируется по меньшей мере 517 000 смертей из-за
26 заболеваний, вызываемых *S. pyogenes* [5].

27 В патогенезе инфекции, вызванной *S. pyogenes*, участвует большое
28 число факторов патогенности (факторов адгезии, пирогенных экзотоксинов,

29 экзоэнзимов и модуляторов иммунной системы человека), кодируемых
30 хромосомой или передающихся путем горизонтального переноса посредством
31 бактериофагов [5]. При этом разные генетические варианты *S. pyogenes* могут
32 иметь различный набор факторов патогенности, который может меняться в
33 процессе эволюции возбудителя и определяет вирулентность конкретного
34 изолята.

35 В данной публикации проводится анализ заболеваемости, обзор методов
36 лабораторной диагностики и генетического типирования возбудителя, а также
37 приводится описание двух клинических случаев молниеносного течения
38 иСГАИ у детей, результаты лабораторной диагностики и генетической
39 характеристики возбудителя, с целью повышения настороженности врачей в
40 своевременном распознавании, проведения ранней диагностики и
41 незамедлительного адекватного лечения, от чего напрямую зависит исход
42 заболевания.

43 2 Анализ заболеваемости

44 По данным Всемирной организации здравоохранения в 2022 году
45 (особенно с сентября 2022 года) в ряде европейских стран отмечался рост
46 случаев инвазивной стрептококковой инфекции группы А (иСГАИ) у детей в
47 возрасте до 10 лет. За тот же период было зарегистрировано несколько
48 летальных исходов у детей в возрасте до 10 лет, связанных с иСГАИ, в том
49 числе во Франции, Ирландии, Испании и Великобритании. В Великобритании
50 и Франции наблюдаемое число случаев иСГАИ среди детей в несколько раз
51 превышало допандемические показатели за аналогичный период [20].

52 Во Франции необычный рост числа случаев иСГАИ был отмечен с
53 середины ноября 2022 года, а в Нидерландах Национальный институт
54 общественного здравоохранения и охраны окружающей среды (RIVM) выявил
55 рост числа случаев иСГАИ среди детей начиная с марта 2022 года. В Швеции
56 начиная с октября 2022 г. также отмечался рост случаев иСГАИ у детей в

57 возрасте до 10 лет по сравнению с тем же периодом до пандемии COVID-19.
58 По данным Агентства санитарно-эпидемиологической безопасности
59 Великобритании после наблюдаемой в Англии необычно высокой
60 заболеваемости СГАИ в летние месяцы и ее снижения в августе 2022 г.
61 количество зарегистрированных случаев заболевания снова возросло в период
62 с середины сентября до начала декабря и остается выше уровня, обычно
63 наблюдаемого в это время года [21].

64 В Дании наблюдались исторически низкие показатели заболеваемости
65 иСГАИ во время ограничений, связанных с COVID-19. Однако число случаев
66 заболевания начало быстро расти в ноябре 2022 года, достигнув пика в январе
67 2023 года, когда ежемесячная заболеваемость СГАИ составляла 118 случаев на
68 100 тыс. населения, что в 3,5 раза больше, чем наблюдаемые пиковые
69 показатели в 2018–2019 гг., а ежемесячный уровень заболеваемости иСГАИ
70 составлял 1,7 на 100 тыс. населения, что в 3 раза превышает пиковые
71 показатели, наблюдаемые в 2018–2019 гг. У детей в возрасте до 5 лет
72 наблюдался высокий рост заболеваемости иСГАИ по сравнению с
73 «доковидным» периодом. Показатели смертности были аналогичны
74 предыдущим годам во всех возрастных группах: 30% среди людей 85 лет и
75 старше, и менее 5% среди детей в возрасте до 5 лет. Существенных различий
76 в заболеваемости между полами в течение зимнего сезона не наблюдалось:
77 женщины составляли 47,5% (222/467) от общего числа случаев, 41,7% (15/36)
78 среди детей до 5 лет, 52,8% (105/199) в возрасте 5-64 лет и 44,0% (102/232)
79 среди лиц в возрасте 65 лет и старше [13].

80 В России с 2014 года на основании Приказа Росстата № 52 от 28.01.2014
81 г. в официальную регистрацию была включена стрептококковая септицемия
82 (А40). Однако заболеваемость стрептококковой (группы А) инфекцией по
83 данным формы № 2 оценить невозможно в силу далеко не полной регистрации
84 и учета всех ее случаев [2]. Вместе с тем вклад иСГАИ в заболеваемость

85 стрептококковой септицемией (А40) также оценить не представляется
86 возможным. Однако по имеющимся данным можно косвенно судить о росте
87 заболеваемости иСГАИ в России в 2022 г. в сравнении с 2020-2021 гг.

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

94 Данные статистического наблюдения (формы № 2) по заболеваемости
95 стрептококковой инфекцией (впервые выявленной), скарлатиной и
96 стрептококковой септицемией на 100 тыс. населения за период с 2014 по 2022
97 год представлены на рисунке 1.

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

101 **3 Лабораторная диагностика**

102 Лабораторная диагностика служит основанием для постановки диагноза
103 СГАИ.

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

109 В соответствии с "МУ 3.1.1885-04. 3.1. Профилактика инфекционных
110 болезней. Эпидемиологический надзор и профилактика стрептококковой
111 (группы А) инфекции. Методические указания" с целью назначения уже на
112 ранних этапах заболевания наиболее эффективных методов лечения,

113 способных предупредить тяжелые последствия стрептококковых инфекций,
114 используются методы экспресс-идентификации стрептококка группы А, с
115 помощью которых можно в течение 15 - 20 мин. диагностировать острую
116 стрептококковую инфекцию без предварительного выделения чистой
117 культуры возбудителя.

118 Средние специфичность и чувствительность современных экспресс-
119 тестов для определения антигенов *Streptococcus pyogenes* составляют 94 и
120 97%, соответственно [6]. Это означает, что положительным результатам
121 экспресс-теста можно доверять, и подтверждать их культуральным
122 исследованием не требуется из-за высокой специфичности тестов. Однако при
123 получении отрицательного результата экспресс-теста по определению
124 антигенов *Streptococcus pyogenes* у детей с подозрением на заболевание,
125 вызванное В-гемолитическим стрептококком группы А, его следует
126 подтвердить культуральным исследованием.

127 Существует 2 поколения экспресс-тестов [3]:

- 128 • I поколение - выявление антигена с помощью реакции агглютинации
129 (латекс-агглютинация или коагглютинация), отличаются низкой
130 чувствительностью и недостаточно высокой специфичностью (55% и
131 90% соответственно) относительно культуральных исследований.
- 132 • II поколение – выявление антигена с помощью иммуноферментного
133 анализа или иммунохроматографии, обладают более высокими
134 показателями чувствительности и специфичности (>95%).

135 К настоящему времени в мире выпускается большое количество
136 экспресс-тестов, предназначенных для определения антигена *S.pyogenes*
137 (Таблица 1).

138 Помимо экспресс-тестов для определения антигенов *S.pyogenes* и СГАИ
139 можно диагностировать методами амплификации нуклеиновых кислот
140 (МАНК), обнаруживающими ДНК *S.pyogenes* с использованием

141 диагностических наборов, разрешенных к применению в Российской
142 Федерации в установленном порядке. Исследование и интерпретация
143 результатов проводится согласно инструкции и другой эксплуатационной
144 документации к набору реагентов.

145 Применение МАНК также позволяет определить последовательность
146 гена *emm*, кодирующего поверхностный М-белок *S.pyogenes*, что является
147 "золотым стандартом" молекулярного типирования стрептококков [4],
148 поскольку гипервариабельный аминок-терминальный конец М-белка (40 - 50
149 аминокислот) служит главным иммуногенным эпитопом *S.pyogenes* [12].

150 Процедура включает выделение ДНК исследуемого изолята *S.pyogenes*,
151 амплификацию гена *emm* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и
152 секвенирование фрагмента амплификации методом Сэнгера в соответствии с
153 протоколом CDC [18]. Последовательность гена *emm* можно также определить
154 с помощью секвенирования нового поколения (NGS). Определение
155 принадлежности к тому или иному серотипу полученной последовательности
156 гена *emm* основывается на сравнении с постоянно пополняемой базой данных
157 CDC [17].

158 Известно более чем 200 типов гена *emm* [15]. Показана высокая (более
159 80%) степень совпадения фенотипического М-типирования и типирования на
160 основе определения гена *emm*.

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

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

166 **4 Описание клинических случаев и СГА-инфекции с молниеносным**
167 **течением, результаты лабораторной диагностики и генетической**
168 **характеристики возбудителей**

169 В декабре 2022 года из Пермского края в референс-центр по
170 мониторингу инфекций верхних и нижних дыхательных путей ФБУН ЦНИИ
171 Эпидемиологии Роспотребнадзора был направлен аутопсийный (посмертный)
172 материал для определения этиологии инфекции и проведения углубленных
173 молекулярно-генетических исследований ее возбудителя. По данным
174 направления секционного материала известно, что пациентом являлся мальчик
175 10 лет, заболевание которого началось остро, протекало молниеносно и крайне
176 тяжело.

177 Поступил в стационар на 10-ый день болезни с признаками
178 прогрессирующего инфекционно-токсического шока с неопределяемым
179 артериальным давлением, число сердечных сокращений – 104 в 1 мин., пульс
180 на периферии слабого наполнения и напряжения, число дыханий -25/мин.,
181 температура тела -37,4 °С. Кожные покровы были бледными с цианотичным
182 оттенком, наблюдался выраженный акроцианоз, багрово-синюшные пятна по
183 всему телу, на шее, груди, туловище мелкоточечная геморрагическая сыпь. В
184 области бёдер, пояснично-крестцового отдела видимых изменений не было.
185 Слизистые ротовой полости были цианотичными, суховатыми, верхнее нёбо -
186 гиперемировано без налётов. Спонтанное дыхание сохранялось, но было
187 неэффективным, наблюдалась отдышка смешанного характера,
188 аускультативно дыхание справа резко ослаблено. Живот был вздут, при
189 пальпации напряжён; нижний край печени определялся на 2 см ниже края
190 рёберной дуги, селезёнка не пальпировалась, при зондировании желудка
191 отделяемое было в виде «кофейной гущи». Обращало на себя внимание
192 нарастание органной недостаточности (SOFA -17 баллов), сознание было
193 сопорозным, оценка по шкале Глазго – 10 баллов. При лабораторном
194 исследовании крови отмечалась анемия, тромбоцитопения, увеличение
195 палочкоядерных нейтрофилов, резко выраженный метаболический ацидоз,
196 гипоксия, гипергликемия, значительно увеличенные показатели системного

197 воспаления. В анализе мочи определялась протеинурия, эритроциты в осадке.
198 На рентгенограмме органов грудной клетки был выявлен двусторонний
199 инфильтративный процесс, более выраженный в прикорневых отделах.
200 Рентгенография тазовых суставов и бедренных костей патологии не выявила.

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

218 В связи с нарастающим жизни угрожающим состоянием экстренно
219 проводились реанимационные мероприятия, которые не дали эффекта и через
220 1,5 часа пребывания в стационаре констатирован смертельный исход. В
221 направлении на патологоанатомическое исследование указан диагноз:
222 «Внебольничная двусторонняя вирусно-бактериальная пневмония
223 неутончённой этиологии. Сепсис. Остеомиелит бедренной кости справа?».
224 Осложнения: Пневмоторакс справа. Дыхательная недостаточность III ст. ИТШ

225 III ст. Отёк головного мозга. Отёк лёгких. ДВС III ст. Синдром полиорганной
226 недостаточности. Патологоанатомический диагноз (предварительный):
227 Сепсис. Пневмония.

228 В Референс-центре по мониторингу за инфекциями верхних и нижних
229 дыхательных путей ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора проведено
230 исследование полученных образцов методом ПЦР с использованием
231 следующих наборов реагентов и лабораторных методик: «АмплиСенс®
232 *Influenza virus A/B-FL*», «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», «АмплиСенс®
233 COVID-19-FL», «АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydomphila*
234 *pneumoniae-FRT*», «АмплиСенс® *Streptococcus pyogenes*-скрин/монитор-FL»,
235 «АмплиСенс® Пневмо-квант-FL» для обнаружения количества ДНК
236 *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus Influenzae*, «АмплиСенс® MRSA-
237 скрин-титр-FL» для обнаружения ДНК метициллин-чувствительного и
238 метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентных
239 коагулазонегативных *Staphylococcus spp.*, лабораторная методика для
240 определения количества ДНК *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *E.*
241 *Coli*.

242 Во всех образцах аутопсийного материала обнаружена ДНК *S.pyogenes*:
243 в легком - в концентрации $6,4 \cdot 10^6$ копий/мл, в мягких мозговых оболочках -
244 $1,5 \cdot 10^7$ копий/мл, в коре головного мозга - $4,5 \cdot 10^6$ копий/мл, в подкорковых
245 структурах – $9,0 \cdot 10^5$ копий/мл, в стволе головного мозга - в концентрации
246 $4,5 \cdot 10^5$ копий/мл. Нуклеиновые кислоты других искомым возбудителей,
247 включая вирус SARS-CoV-2, вирусы гриппа, ДНК *M.tuberculosis complex*, ДНК
248 *Neisseria meningitides*, возбудителей природно-очаговых заболеваний (РНК
249 вируса клещевого энцефалита, ДНК *Borrelia spp*, ДНК *Anaplasma*
250 *phagocytophillum*, ДНК *Ehrlichia muris/chaffeensis*, ДНК *Listeria monocytogenes*,
251 ДНК *Toxoplasma gondii*, ДНК *Leptospira spp*, ДНК *Brucella spp*, ДНК *Coxiella*
252 *burnetii*) обнаружены не были.

253 Из образца венозной крови, взятой у пациента прижизненно, ткани
254 легких и мозговых оболочках в бактериологической лаборатории ГБУЗ ПК
255 «ПККИБ» позднее были выделены бактериальные культуры и также
256 направлены для исследования в ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора.
257 Пробоподготовка, полногеномное секвенирование с использованием
258 секвенатора MiSeq и последующий биоинформатический анализ
259 бактериальных культур проводились сотрудниками Лаборатории
260 Молекулярных Механизмов Антибиотикорезистентности (ЛММА) ФБУН
261 ЦНИИ Эпидемиологии.

262 Сборка и последующий биоинформатический анализ геномов
263 исследованных бактериальных культур подтвердил идентичность и
264 принадлежность изолятов к *S.pyogenes*, а также позволил определить сиквенс-
265 тип ST-28 и серотип *emm*-1.25. Сиквенс-тип анализируемых образцов был
266 определен согласно известной схеме типирования *Streptococcus pyogenes* по
267 комбинации аллелей следующих генов домашнего хозяйства: *gki*, *gtr*, *murI*,
268 *mutS*, *recP*, *xpt* и *uqiL* [11]. С целью установления *emm*-типа и *emm*-подтипа
269 полученные последовательности сравнивали с данными, опубликованными в
270 базе данных *Streptococcus pyogenes emm* sequence database [17] с помощью
271 программы BLAST 2.

272 Генов резистентности к антибиотикам в обоих культурах *S.pyogenes*
273 выявлено не было.

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

280 Ребёнок поступил в стационар в тяжёлом состоянии, обусловленном
281 полиорганной недостаточностью и гектической лихорадкой. Кожные покровы
282 были цианотичными с наличием экхимоз. Дыхание - спонтанное, ослабленное
283 справа, где выслушивались крепитирующие хрипы, артериальное давление не
284 определялось, отмечалась тахикардия. В течении суток прогрессировала
285 полиорганная дисфункция, нарушения метаболизма, нарастала дыхательная
286 недостаточность и повреждения ментального статуса, в течении получаса
287 регистрировалась остановка сердечной деятельности по типу асистолии,
288 восстановленная в результате реанимационных мероприятий. Из анамнеза
289 выяснилось, что за неделю до заболевания девочка контактировала со
290 старшим ребёнком в семье, у которого были признаки ОРЗ и подозревалась
291 ангина. Заболевание началось с кашля, повышения температуры тела,
292 слабости, на 4-5 дни болезни отмечалась многократная рвота, одышка,
293 беспокойство, была госпитализирована на 6-ой день болезни.

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

302 При обследовании экспресс тест на стрептококк был положителен при
303 поступлении, в анализе крови отмечалась анемия, лейкоцитоз, ускоренное
304 СОЭ, другие показатели, характерные для выраженного системного
305 воспаления, ДВС синдрома, в анализе мочи – протеинурия, бактериурия,
306 эритроциты и лейкоциты в осадке. При рентгенологическом исследовании
307 органов грудной клетки - двусторонняя полисегментарная деструктивная

308 пневмония, пневмоторакс справа, подкожная эмфизема с обеих сторон. Был
309 установлен диагноз «Стрептококковая инфекция, генерализованная форма,
310 крайне тяжёлое течение. Осложнения: сепсис, септический шок, SOFA=16
311 баллов, ОРДС, Острая внебольничная двусторонняя полисегментарная
312 пневмония, деструктивная справа, бронхоплевральный свищ справа,
313 пневмоторакс справа, миокардит, нефрит, гепатит, синдром полиорганной
314 недостаточности, ДВС синдром, клиническая смерть, постреанимационная
315 болезнь». Предпринятые реанимационные и последующие лечебные
316 мероприятия привели к выздоровлению ребенка.

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

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

327 5 Заключение

328 Причины подъема вспышек СГАИ в разных странах остаются не
329 установленными.

330 Не исключено, что меры социального дистанцирования, принятые во
331 время пандемии коронавируса, могли прервать цикл распространения
332 патогенов, а значит, повлиять на пассивную иммунизацию детей младшего
333 возраста, снижая уровень их защищенности. Помимо этого, рост
334 заболеваемости СГАИ и ее инвазивной формы мог быть спровоцирован
335 появлением новых вариантов возбудителя с измененными антигенными

336 характеристиками и свойствами вирулентности. Изменение доминирующего
337 *emm*-серотипа или появление новых вариантов *emm*-серотипов могут служить
338 индикатором событий такого рода.

339 Так на фоне роста заболеваемости иСГАИ в Нидерландах в начале 2022
340 года была зафиксирована смена доминировавшего ранее среди таких форм
341 заболевания серотипа *S. pyogenes* на *emm*-4 и выявлена новая генетическая
342 линия, которая получила название М4 NL22 [19], вытеснившая
343 циркулировавшие до пандемии COVID-19 варианты *emm*-4.

344 В России ранее (в 2008 — 2011 гг.) среди изолятов *S. pyogenes*,
345 выделенных от пациентов с иСГАИ, отмечалась высокая степень генетической
346 гетерогенности, преобладали типы *emm*-28, 66 и 88, реже обнаруживались
347 *emm*- 1, 64, 84 и st1731, летальные исходы зафиксированы в случаях
348 инфицирования *emm*-1.47, 64.0, 66.1 и 77.0 [1].

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

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

359 По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Греции,
360 половина всех инвазивных случаев иСГАИ, идентифицированных за период
361 2011-2017 гг. приходилась на серотип *emm*-1.0 или его подтипы [12].

362 Следует отметить, что во время подъема заболеваемости иСГАИ в
363 Германии, пик которых пришелся на январь – февраль 2023 года, среди

364 выделенных изолятов *S.pyogenes* также преобладали принадлежащие к
365 ST28, серогруппе *emm*-1.0, составив 57% случаев заболевания [13].

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

371 Следует иметь в виду, что начальная стадия СГАИ характеризуется
372 гриппоподобным лихорадочным состоянием [1], и что тяжелая форма
373 заболевания может развиваться стремительно, особенно у детей. Важно, чтобы
374 родители и другие лица, осуществляющие уход за детьми, знали о тревожных
375 симптомах и обращались к врачу в случае, если ребенку не становится лучше
376 [20].

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

381 Учитывая возможность тяжелых проявлений у детей, необходимо как
382 можно скорее начинать антибактериальное лечение, чтобы минимизировать
383 риск потенциальных осложнений у больных, а также ограничить дальнейшее
384 распространение инфекции. Вместе с тем, не стоит забывать, что некоторые
385 изоляты *S.pyogenes* проявляют устойчивость к макролидам [12], а также
386 сообщается о первых мутациях, которые приводят к снижению их
387 чувствительности к пенициллину [8].

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

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

394 В условиях отсутствия специфической профилактики СГАИ только
395 раннее и активное выявление, изоляция заболевших и безотлагательное
396 начало специфической и поддерживающей терапии поможет снизить риск
397 тяжелой иСГАИ, а в перспективе – вакцинопрофилактика.

398 Однако несмотря на существенный прогресс в понимании
399 молекулярного патогенеза стрептококковых инфекций группы А и
400 доклинические испытания ряда потенциальных вакцин-кандидатов,
401 разработать хорошо переносимую и эффективную вакцину пока не удается.
402 Отсутствие четко сформулированных критериев иммунологической
403 эффективности, адекватной модели заражения животных, неопределенность в
404 отношении спроса и коммерческого интереса, опасения по поводу риска
405 развития аутоиммунных осложнений – лишь малая часть препятствий, с
406 которыми пришлось столкнуться разработчикам вакцин [10]. Тем не менее, в
407 настоящее время предпринимаются глобальные усилия по продолжению
408 разработок вакцины для профилактики стрептококковых инфекций группы А
409 [8].

410 **Благодарности**

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

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Сравнительная характеристика иммунохроматографических экспресс-тестов* для выявления антигенов *S.pyogenes*.

Table 1. Comparative characteristics of immunochromatographic rapid tests* for detection of *S.pyogenes* antigens.

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

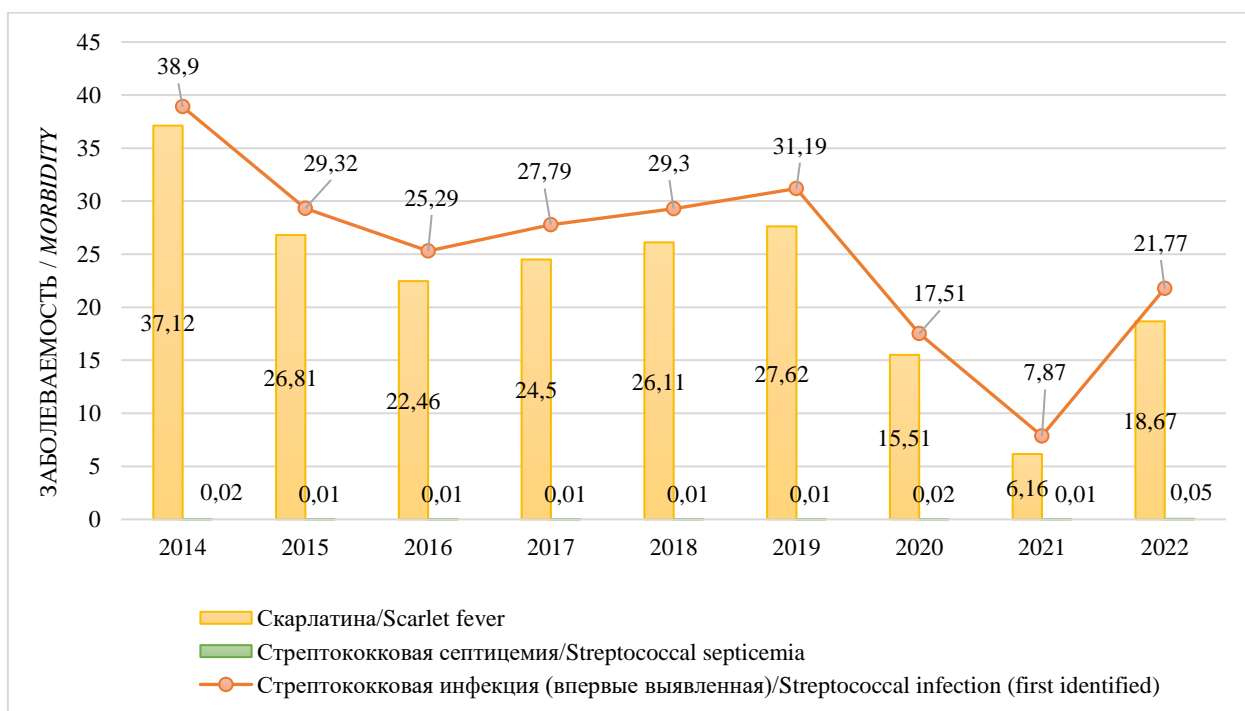
Примечания: *зарегистрированных в Российской Федерации.

Notes: *registered in the Russian Federation.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Заболеваемость стрептококковой инфекцией (впервые выявленной), скарлатиной и стрептококковой септициемией на 100 тыс. населения за период с 2014 по 2022 год.

Figure 1. 2014-2022 Incidence of streptococcal infection (newly detected), scarlet fever and streptococcal septicemia per 100 thousand population.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Яцышина С. Б. – к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций дыхательных путей отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии; Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация;

адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская 3а, строение 2;

телефон: +7(495)9749646, доб. 2260;

ORCID: 0000-0003-4737-941X;

e-mail: svetlana.yatsyshina@pcr.ms

Yatsyshina S. B. – PhD in Biology, Head of Laboratory, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Respiratory Infections, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology; Federal Budget Institute of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Moscow, Russian Federation;

ORCID: 0000-0003-4737-941X;

e-mail: svetlana.yatsyshina@pcr.ms

Блок 2. Информация об авторах

Мамошина М. В. – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций дыхательных путей отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии; Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация; ORCID: 0000-0002-1419-7807;

e-mail: mamoshina@cmd.su

Mamoshina M. V. – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Respiratory Tract Infections, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology; Federal Budget Institute of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

ORCID: 0000-0002-1419-7807;

e-mail: mamoshina@cmd.su

Елькина М. А. – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций дыхательных путей отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии; Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация; ORCID: 0000-0003-4769-6781;

e-mail: melkina@cmd.su

Elkina M. A. – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Respiratory Tract Infections, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology; Federal Budget Institute of Science "Central Research Institute

of Epidemiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

ORCID: 0000-0003-4769-6781;

e-mail: melkina@cmd.su

Поляева О. А. – врач-эпидемиолог лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций дыхательных путей отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии; Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация;

ORCID: 0009-0007-8646-2941;

e-mail: poliaeva@cmd.su

Polyaeva O. A. – Epidemiologist, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Respiratory Tract Infections of the Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology; Federal Budget Institute of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

ORCID: 0009-0007-8646-2941;

e-mail: poliaeva@cmd.su

Михайлова Ю.В. – к.б.н., заведующий лабораторией молекулярных механизмов антибиотикорезистентности отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии; Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация;

ORCID: 0000-0002-5646-538X;

e-mail: mihailova@cmd.su

Mikhailova Y. V. – PhD in Biology, Head of laboratory, Laboratory of Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology; Federal Budget Institute of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

ORCID: 0000-0002-5646-538X;

e-mail: mihailova@cmd.su

Шеленков А. А. – к. ф.-м. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии; Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация;

ORCID: 0000-0002-7409-077X;

e-mail: shelenkov@cmd.su

Shelenkov A. A. – PhD in Physico-mathematical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology; Federal Budget Institute of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

ORCID: 0000-0002-7409-077X;

e-mail: shelenkov@cmd.su

Егорова А. Е. – научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии; Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по

надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация;

ORCID: 0000-0003-0486-1353;

e-mail: shelenkov@cmd.su

Egorova A. E. – Research Scientist, Laboratory of Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology; Federal Budget Institute of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

ORCID: 0000-0003-0486-1353;

e-mail: a.egorova@cmd.su

Малеев В. В. – академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора по научной работе; Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация; ORCID: 0000-0001-5748-178X; maleyev@pcr.ru;

Maleev V. V. – RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Advisor to the Director for Scientific Work; Federal Budget Institute of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

ORCID: 0000-0001-5748-178X;

e-mail: a.egorova@cmd.su

Блок 3. Метаданные статьи

**ИНВАЗИВНАЯ СТРЕПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ ГРУППЫ А С
МОЛНИЕНОСНЫМ ТЕЧЕНИЕМ У ДЕТЕЙ
FULMINANT INVASIVE GROUP A STREPTOCOCCAL INFECTION IN
CHILDREN**

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИНВАЗИВНАЯ СТРЕПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ
INVASIVE STREPTOCOCCAL INFECTION

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

Keywords: invasive group A streptococcal infection; childhood infections; epidemiology; laboratory diagnostics; typing of *S. pyogenes*; fulminant course; poor outcome.

Оригинальная статья.

Количество страниц текста – 15, количество таблиц – 1, количество рисунков – 1.

31.08.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядков ый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
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. Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology, 2014, vol. 91, no. 5. pp. 24-31.	https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13987 (дата обращения 23.08.2023г.)

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. Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology, 2018, vol. 95, no. 1, pp. 10-16.	https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/241 (дата обращения 23.08.2023г.) [DOI: 10.36233/0372-9311-2018-1-10-16]
3	Брико Н.И., Дмитриева Н.Ф., Клейменов Д.А., Ещина А.С., Миндлина А.Я., Марьин Г.Г., Глушкова Е.В., Донских А.А., Намазова-Баранова Л.С. Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции. Клинические рекомендации. – М:	[Briko N. I. Dmitrieva N. F. Kleimenov D. A., Eshina A. S., Mindlina A. If. Marin G. Jaar. Dit is Glushkova.V. Donskikh A. A., Namazova-Baranova L. S. Prevention of streptococcal (group A) infections. Clinical guidelines. - M: Ministry of Health of the Russian Federation, 2013, p. – 41 (In Russ.)]	https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/306_2?ysclid=llnvjlhsx7553618322 (дата обращения 23.08.2023г.)

	Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2013. – 41с.		
4	Брико Н. И., Клейменов Д. А., Пронский А. В., Герасимов А. Н., Лазикова Г. Ф., Фролочкина Т. И., Ясинский А. А., Котова Е. А., Филатов Н. Н., Лыткина И. Н., Журавлев М. В., Малышев Н. А. Эпидемиологический надзор и профилактика стрептококковой (группы А) инфекции: Методические указания. —М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. 2005. —52 с.	[Briko N. I., Kleimenov D. A., Pronsky A. V., Gerasimov A. N., Lazikova G. F., Frolochkina T. I., Yasinsky A. A., Kotova E. A., Filatov N. N., Lytkina I. N., Zhuravlev M. V., Malyshev N. A. Epidemiological surveillance and prevention of group A streptococcal infection: Guidelines. — М.: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2005, p. – 52 (In Russ.)]	https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4737&yclid=llnv16nvs9633412789 (дата обращения 23.08.2023г.)

5	<p>Бурова Л.А., Тотолян Артем А. Основные факторы патогенности Streptococcus pyogenes // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 1. С. 33–50.</p>	<p>Burova L.A., Totolian A.A. Major pathogenicity factors of Streptococcus pyogenes. Russian Journal of Infection and Immunity, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 33-50.</p>	<p>https://iimmun.ru/iimm/article/view/1723 3 (дата обращения 23.08.2023г.) [DOI: 10.15789/2220-7619-MPF-1723]</p>
6	<p>Дайхес Н.А., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Козлов Р.С., Поляков Д.П., Карнеева О.В., Гуров А.В., Яковлев С.В., Тулупов Д.А., Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И., Ким И.А., Полякова А.С., Трухин Д.В., Андреева И.В., Бабаченко И.В., Бакрадзе М.Д., Вишнева Е.А., Куличенко Т.В., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У., Таточенко</p>	<p>[Daikhes N. A., Baranov A. A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L. S., Kozlov R. S., Polyakov D. P., Karneeva O. V., Gurov A. V., Yakovlev S. V., Tulupov D. A., Ryazantsev S. V., Garashchenko T. I., Kim I. A., Polyakova A. S., Trukhin D. V., Andreeva I. V., Babachenko I. V., Bakradze M. D., Vishneva E. A., Kulichenko T. V., Selimzyanova L. R., Stetsyuk O. U., Tatochenko V. K., Uskov A. N. Clinical guidelines "Acute tonsillitis and pharyngitis</p>	<p>https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/306_2?ysclid=llnvopk3x4938558389 (дата обращения 23.08.2023г.)</p>

	В.К., Усков А.Н. Клинические рекомендации «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)» (утв. Минздравом России, 2021)	(Acute tonsillopharyngitis)" (approved by the Ministry of Health of Russia, 2021) (In Russ.)]	
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 // РМЖ. 2023. № 2. С. 67-70	Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Maykova I.D. et al. Acute tonsillopharyngitis of streptococcal etiology in children: the importance of rapid diagnosis. RMJ, 2023, no. 2, pp. 67–71.	https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Ostryy_tonzillofaringit_streptokokkovoy_etiologii_u_detey_vaghnosty_bystroy_dagnostiki/#ixzz89JlxRFsu (дата обращения 23.08.2023г.)
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.	-	DOI: 10.1038/s41579-023-00865-7

	Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus infection. Nat Rev Microbiol, 2023, vol. 21, no. 7, pp. 431-447.		
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	-	DOI: 10.1097/QCO.0000000000000644

	development. <i>Curr Opin Infect Dis</i> , 2020, vol. 33, no. 3, pp. 244-250.		
11	Enright M.C., Spratt B.G., Kalia A., Cross J.H., Bessen D.E. Multilocus sequence typing of <i>Streptococcus pyogenes</i> and the relationships between emm type and clone. <i>Infect Immun</i> , 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.	-	DOI: 10.1371/journal.pone.0232777

	PLoS One, 2020, vol.15, no. 5:e0232777.		
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	-	DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.26.2300291

	emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent <i>Streptococcus pyogenes</i> M1 clone, Denmark, 2023. Euro Surveill. 2023, vol. 28, no. 26: ii=2300291		
14	McGregor K.F., Spratt B.G., Kalia A., Bennett A., Bilek N., Beall B., Bessen D.E. Multilocus sequence typing of <i>Streptococcus pyogenes</i> 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	-	DOI: 10.1111/1469-0691.12134

	A.C., Carapetis J.R., Van Melder 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:E222-9.		
16	Reglinski M., Sriskandan S. Streptococcus pyogenes. Molecular Medical Microbiology (Second Edition), 2015, vol. 2, pp. 675-716	-	DOI: 10.1016/B978-0-12-397169-2.00038-X
17	Streptococcus Laboratory: Blast- emm & emm databases	-	https://www2.cdc.gov/vaccines/biotech/strepblast.asp (дата обращения 23.08.2023г.)
18	Streptococcus Laboratory: M Protein Gene (emm) Typing	-	https://www.cdc.gov/streplab/groupa-strep/emm-background.html (дата обращения 23.08.2023г.)

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., Vlaminckx 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	World Health Organization. Increase in invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities	-	https://www.who.int/europe/ru/news/item/12-12-2022-increase-in-invasive-group-a-streptococcal-infections-among-children-in-europe--including-fatalities (дата обращения 06.06.2023г.)

21	World Health Organization. Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A Streptococcus infection - multi-country	-	https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429 (дата обращения 06.06.2023г.)
----	---	---	--