



Обзор

Инвазивная стрептококковая группы А инфекция у детей: обзор литературы и клинический случай синдрома токсического шока и осложненной внебольничной пневмонии у ребенка с пороком развития легкого

Мескина Е.Р.¹ • Хадисова М.К.¹

Стрептококковая группы А инфекция (СГАИ) остается важной причиной заболеваемости и смертности у детей. Распространение в последние годы новых особо вирулентных штаммов *Streptococcus pyogenes*, способных секретировать цитолитины и пирогенные экзотоксины (суперантигены), привело к росту числа тяжелых форм заболеваний с высокой летальностью. Инвазивные формы инфекции могут протекать в виде некротизирующего фасциита, миозита, сепсиса, синдрома токсического шока, скарлатины, менингита, миокардита, пневмонии. У пациентов с тонзиллитом без гнойных наложений или после тупой травмы мягких тканей разнообразные симптомы – рвота, диарея и абдоминальные боли – могут имитировать другие заболевания. Синдром токсического шока с нарушением кровообращения, гипотензией, острой почечной недостаточностью, коагулопатией развивается быстро, а если не распознается своевременно и лечение проводится ненадлежащим образом, становится смертель-

ным заболеванием. Чувствительная ко времени комбинированная антибактериальная терапия и адекватное введение жидкости до получения результатов этиологического исследования – важные составляющие успешного лечения. В обзорной статье охарактеризована современная эпидемиологическая ситуация, изложены критерии диагностики и тактики лечения инвазивных форм СГАИ с акцентом на синдроме токсического шока. Приведено собственное наблюдение СГАИ у ребенка 5 лет, протекавшей с тонзиллитом без гнойных наложений, болями в животе, типичной эритематозной сыпью с десквамацией в характерные сроки, синдромом токсического шока и пневмонией, осложнившейся плевритом и пневмогидротораксом. Осложнения и длительность течения пневмонии были обусловлены пороком развития легких (кистозно-аденоматозной мальформацией легких 1-го типа), который был впервые диагностирован в момент заболевания. **Заключение.** В связи с глобальным распростра-

нением СГАИ необходима повышенная настороженность врачей в отношении тяжелых проявлений инфекции.

Ключевые слова: дети, инвазивная стрептококковая группы А инфекция, *Streptococcus pyogenes*, синдром токсического шока, осложненная внебольничная пневмония, кистозно-аденоматозная мальформация легких 1-го типа

Для цитирования: Мескина ЕР, Хадисова МК. Инвазивная стрептококковая группы А инфекция у детей: обзор литературы и клинический случай синдрома токсического шока и осложненной внебольничной пневмонии у ребенка с пороком развития легкого. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):171–83. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-171-183.

Поступила 14.02.2018;
принята к публикации 22.02.2018

Бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*) – ubiquitous микробный организм, который вызывает разнообразные бактериальные инфекции у человека [1, 2]. Клинические формы стрептококковой (группы А) инфекции (СГАИ) крайне разнообразны: от поверхностных (тонзиллофарингит, отит, синусит, рожа) до инвазивных (флегмона, некротический фасциит, миозит, менингит, пневмония, перитонит, эндокардит, артрит, скарлатина, синдром токсического шока (СТШ), сепсис) и иммунопатологических вариантов (острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит, постстрептококковые

аутоиммунные заболевания центральной нервной системы, включая нейropsychические расстройства (PANDAS), хорею Сиденгама и, возможно, тики, импульсивно-компульсивные расстройства), причем различные штаммы ответственны за определенные клинические варианты [2–4].

Общее понимание эпидемиологии заболеваний, вызванных БГСА, относительно ограничено по сравнению с другими инфекциями. В России, несмотря на предусмотренный эпидемиологический надзор за распространением иммунопатологических и токсико-септических форм СГАИ, регистрация случаев (за исключением скарлатины) проводится по месту их выявления. Вместе с тем



БГСА – наиболее частая бактериальная причина фарингита и тонзиллита, его доля в этиологической структуре инфекций, протекающих с болью в горле, составляет 24–37%, а бессимптомное носительство в зависимости от возраста колеблется от 12 до 22% [5, 6].

Наиболее значимой проблемой здравоохранения во всем мире считаются инвазивные формы СГАИ (иСГАИ) в связи с повсеместным распространением, исключительно быстрым развитием и высокой летальностью (до 100%). По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (англ. Center for Disease Control and Prevention, CDC), в 2015 г. заболеваемость иСГАИ составила 4,8/100 000 населения с летальностью 0,49/100 000. В их структуре флегмона занимала 39%, некротический фасциит – 7,5%, пневмония – 14,1%, первичная бактериемия – 19,6%, СТПШ – 2,7% [7]. Распространенность СТПШ в США оценивается в диапазоне от 0,8 до 3,4/100 000 [8].

Начиная с 1980-х гг. отмечается тревожная тенденция устойчивого роста заболеваемости и увеличения числа иСГАИ, что обусловлено появлением новых особо вирулентных штаммов и возрастанием этиологической роли других видов бета-гемолитических стрептококков (групп В, С и G) [9–13]. Если в европейских странах в 2003–2004 гг. заболеваемость иСГАИ варьировала от 0,27 (Кипр) до 3,1–3,3/100 000 населения (Швеция, Великобритания), то к 2013 г. достигла 6,1/100 000 (Швеция), при этом отмечено нарастание удельного веса сепсиса (до 59,4%), СТПШ (6,3%) и менингита (5,4%) с 50% летальностью [13–15]. Масштаб инфекции в африканских странах значительно превышает европейские показатели, достигая 101/100 000 детей первого года жизни и 35/100 000 детей младше 5 лет [16].

Учитывая, что БГСА демонстрирует огромное, постоянно эволюционирующее молекулярное разнообразие, обусловленное горизонтальной передачей генов между штаммами, размер и тяжесть глобального бремени СГАИ точно не определены. Вместе с тем увеличение числа пациентов с необычно тяжелыми формами заболеваний, ассоциированных с системной токсичностью, бактериемией и шоком, признано значимой медико-социальной проблемой во всем мире.

Успех *S. pyogenes* в качестве эффективного человеческого патогена определяет экспрессия большого количества факторов вирулентности (многофункциональных белков на поверхности клеток, секретируемых внеклеточных продуктов, факторов адгезии и инвазии, токсинов), ответственных за повреждение клеток хозяина, инициацию воспалительной реакции и разрушающих

Мескина Елена Руслановна – д-р мед. наук, заведующая детским инфекционным отделением¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 121 61 72.
E-mail: meskinaelena@rambler.ru

Хадисова Марима Касумовна – канд. мед. наук, науч. сотр. детского инфекционного отделения¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 264 93 30.
E-mail: murzabekova.marina.1979@mail.ru

иммуноглобулины. Многие из них обладают антигенными свойствами [1]. БГСА может сохраняться в инфицированных тканях в первую очередь благодаря поверхностному М-белку, который позволяет микроорганизму ускользнуть от фагоцитоза полиморфноядерными лейкоцитами в отсутствие специфических к данному типу белка антител [1, 17]. Недавно было показано, что способность к синтезу капсулы гиалуроновой кислоты, присущая большинству клинических изолятов БГСА (играет важную роль в индукции аутоиммунных осложнений), частично или полностью утеряна наиболее токсичными штаммами БГСА, экспрессирующими цитолизинами (*S. pyogenes* NADase) и стрептолизин О [18]. Повышенная способность секретировать NADase, стрептолизин О и пирогенные экзотоксины с образованием гипервирулентных серотипов является крупным молекулярным событием последнего времени и лежит в основе межконтинентальной эпидемии иСГАИ [17, 19].

Пирогенные экзотоксины БГСА получили название суперантигенов (SPE), так как среди всех известных митогенов они наиболее мощно стимулируют деление Т-лимфоцитов [12, 20]. Отличительной чертой суперантигенов считается их сильная и стабильная связь с главным комплексом гистосовместимости (МНС) II класса на антигенпредставляющих клетках, Т-клеточным рецептором (TcR) и CD28, взаимодействие с которыми необходимо для индукции цитокинов Th1-типа [12, 20, 21]. Если в ответ на обычный пептидный антиген стимулируется одна из 10^5 – 10^6 наивных Т-клеток, то суперантигены активируют до 25% популяции Т-лимфоцитов. Это приводит к значительной гетерогенности клональной активации Т-лимфоцитов и высвобождению большого количества цитокинов – TNF- α , TNF- β , IL-2, IL-6, IL-1 и IFN- γ [12]. «Цитокиновый шторм» («цитокиновая буря») быстро индуцирует лихорадку, сыпь и шок (повышается проницаемость капилляров с последующей гипотензией, тромбоцитопенией, нарушением кровообращения и полиорганной недостаточностью) [12, 20]. Показано, что суперантигены повышают вероятность шокового ответа хозяина на липополисахариды и вызывают анергию иммунного ответа путем разнообразных молекулярных механизмов, увеличивая шансы выживания и распространения патогена [12, 20, 22].

Разные штаммы БГСА могут продуцировать до 11 серологически различных суперантигенов – SPE (серотипы А, С и G-M), стрептококковый суперантиген (SSA) и стрептококковый митогенный экзотоксин Z (SMEZ), которые кодируются генами, расположенными внутри бактериофагов,

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



и ассоциированы с различными клиническими симптомами иСГАИ [12, 15, 20]. Необходимо отметить, что способность секретировать суперантигены присуща не только БГСА, но и стрептококкам других групп, стафилококкам (главным образом *Staphylococcus aureus*), *Mycoplasma arthritidis*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Plasmodium falciparum*, *Clostridium perfringens*, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, а также вирусам [10–12, 20, 23].

Стрептококковый СТШ принято считать особой клинической формой токсической иСГАИ, для которой характерно внезапное и исключительно быстрое развитие симптомов. СТШ может протекать как в сочетании с септицемией, так и без нее [24]. Развитие стрептококкового СТШ может быть ассоциировано с любой локализацией СГАИ, но чаще – с поверхностным поражением кожи (импетиго, порезы, ожоги, раны), реже – с фарингитом [11–13, 15, 24]. Следует иметь в виду, что тупые травмы (в том числе брюшной полости), поражение костей и суставов в отсутствие видимого повреждения кожи также могут сопровождаться развитием СТШ [25–27]. Индукция синтеза цитокинов в более глубоко расположенных мягких тканях и кровотоке играет критически важную роль в развитии шока и полиорганной недостаточности [2]. Выраженный, мучительный болевой синдром в сочетании с поражением мягких тканей должен настораживать, так как может быть предиктором СТШ [12, 20].

К факторам риска развития СТШ и других форм иСГАИ относятся: ранний и пожилой возраст, ветряная оспа, особенно с лихорадкой более 4 дней, предшествующее применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), длительно сохраняющиеся повреждения кожи, многочисленные медицинские вмешательства, сахарный диабет, иммуносупрессия [2, 11, 15, 16, 27]. В последние годы в Финляндии ветряная оспа (фактор высокого риска) предшествовала иСГАИ в 20% и некротическому фасцииту в 80% случаев [28]. Новые данные укрепляют понимание того, что неселективные НПВП не просто маскируют симптомы СГАИ, но в начале инфекции (особенно криптогенной) в условиях измененной иммунной сигнализации ускоряют ее прогрессирование и снижают эффективность антибактериальной терапии [26, 29]. Потенциальные механизмы происходящих молекулярных взаимодействий пока не ясны. Вместе с тем этот факт имеет весомое клиническое значение и требует уточнения показаний к назначению НПВП в качестве жаропонижающих и обезболивающих средств у пациентов с ветряной оспой. Обзор опубликованных данных,

проведенный К. Stone и соавт., позволил сделать вывод о том, что в ожидании результатов дальнейших исследований в качестве жаропонижающего средства при ветряной оспе во избежание риска тяжелых бактериальных осложнений следует использовать парацетамол [29].

Как было недавно показано, важную роль в развитии иСГАИ и СТШ может играть генетический фон хозяина, в частности полиморфизм HLA. Подробно эти данные приведены в обзорах Т. Proft и J.D. Fraser [20], а также D.L. Stevens и A.E. Bryant [2].

Ниже перечислены критерии определения стандартного случая стрептококкового СТШ [24]. Это выделение *S. pyogenes* в сочетании с гипотонией и по меньшей мере двумя признаками полиорганной недостаточности. В последней версии определения стрептококкового СТШ сроки развития симптомов (48 часов) не учитываются [24].

1. Гипотония определяется снижением систолического артериального давления до уровня 90 мм рт. ст. и ниже у взрослых и менее пятого процентиля с коррекцией по возрасту у детей младше 16 лет.
2. Полиорганное поражение определяется двумя и более из следующих признаков:
 - почечная недостаточность: у взрослых креатинин ≥ 177 мкмоль/л у детей – удвоенная верхняя граница нормы для возраста и выше, у пациентов с предшествующей почечной недостаточностью – более чем в 2 раза выше уровня базовой линии;
 - коагулопатия: тромбоциты $\leq 100 \times 10^9$ /л или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, определяемая удлинением времени свертывания крови, низким уровнем фибриногена и наличием продуктов распада фибрина;
 - поражение печени: повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы или общего уровня билирубина до удвоенной верхней границы нормы для возраста пациента и выше, у пациентов с ранее существовавшим заболеванием печени – более чем в 2 раза выше по сравнению с исходным уровнем;
 - острый респираторный дистресс-синдром: острое начало диффузных легочных инфильтратов и гипоксемии при отсутствии сердечной недостаточности или свидетельствах повышения диффузной проницаемости капилляров, что проявляется острым началом генерализованного отека, плевральной или перитонеальной эффузии с гипоальбуминемией;
 - диффузная эритематозно-макулярная сыпь, возможно, с десквамацией;



- некроз мягких тканей, включая некротический фасциит или миозит либо гангрену.

Вероятным следует считать случай СТШ, который соответствует определению клинического случая в отсутствие другой идентифицированной этиологии заболевания с выделением *S. pyogenes* из нестерильного локуса.

Подтвержденным следует считать случай СТШ, который соответствует определению клинического случая с выделением *S. pyogenes* из стерильного локуса (крови, спинномозговой жидкости, реже суставной, плевральной, перитонеальной и перикардиальной жидкости) [24].

М. Imöhl и соавт. описали наиболее распространенные в Германии (в порядке убывания) клинические проявления, ассоциированные с СТШ: гипотензивный шок (17,8%), почечная недостаточность (15,7%), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (11,8%), повреждение печени (10,2%), некроз мягких тканей (8,6%) и острый респираторный дистресс-синдром (6,5%). Коагулопатия, респираторный дистресс-синдром, экзантема и менингит ассоциировались с уменьшением возраста, тогда как почечная недостаточность – с увеличением возраста [15]. Ассоциация стрептококкового СТШ с некротизирующим фасциитом и миозитом встречается достаточно часто, что увеличивает риск летальности от 50 до 100% [12]. Однако нередко клинические признаки фасциита возникают поздно, уже после развития гипотонии. Появление булл и цианотичной окраски кожных покровов считается плохим прогностическим признаком и требует хирургической помощи [2]. Вместе с тем сегодня признается, что СТШ может протекать без некроза мягких тканей или без выраженной гипотонии [12, 30], особенно если учесть позднее развитие артериальной гипотензии у детей раннего возраста [31, 32]. Поражение желудочно-кишечного тракта (со рвотой и диареей) также может быть проявлением СТШ [33, 34]. Недооценка других симптомов в этой клинической ситуации нередко приводит к ошибочному диагнозу и несвоевременному началу адекватного лечения. Признаки поражения желудочно-кишечного тракта относят к прогностическим факторам смертельного течения СТШ. Во время иСГАИ могут продуцироваться специфические цитокины («кардиокины»), которые опосредуют обратимую кардиомиопатию, характеризующуюся гипокинезией сердечной мышцы и снижением сердечного выброса [35, 36], что может сыграть определенную клиническую роль в развитии летального исхода.

В целом проявления иСГАИ разнообразны, могут развиваться непредсказуемо быстро, особенно

в детском возрасте, зависят от вирулентных свойств причинного штамма, генетических характеристик, состояния организма хозяина и его иммунной системы в момент инфицирования, а также факторов внешней среды. Сегодня поддерживается представление о том, что спектр острых стрептококковых заболеваний частично объясняется степенью «цитокиновой бури», вызванной возбудителем, с очень сильным ответом, приводящим к СТШ, промежуточным ответом и развитием инвазивных форм инфекции без СТШ или умеренным ответом в виде фарингита и скарлатины [37].

Быстрое начало антибактериальной терапии иСГАИ обязательно. Эмпирический выбор подразумевает использование антибиотиков широкого спектра действия в адекватных терапевтических дозах для лечения септического шока. После подтверждения этиологии *S. pyogenes* Американское общество инфекционных болезней (англ. Infectious Diseases Society of America, IDSA) рекомендует использовать высокие дозы пенициллина и клиндамицина. Последний следует рассматривать в качестве антибиотика первой линии для лечения иСГАИ [38]. Эта рекомендация основана на следующем [2]:

- все штаммы *S. pyogenes* остаются чувствительными к пенициллину;
- резистентность к клиндамицину встречается редко;
- клиндамицин более эффективен в экспериментальных моделях некротизирующего фасциита и миозита;
- пенициллинсвязывающие белки не экспрессируются во время роста *S. pyogenes* и, следовательно, пенициллин неэффективен при тяжелых глубоких инфекциях и большом количестве бактерий;
- клиндамицин подавляет выделение экзотоксина *S. pyogenes* и продукцию М-белка;
- клиндамицин имеет гораздо более длительный период полувыведения и пост-антибиотический эффект;
- не было найдено антагонистических эффектов между пенициллином и клиндамицином при совместном использовании *in vitro* в клинически значимых концентрациях;
- клиндамицин подавляет продуцирование провоспалительных цитокинов человеческими мононуклеарными клетками.

Антибактериальными препаратами второй и третьей линии могут быть ванкомицин и линезолид [2]. Недавно были обновлены международные руководящие принципы лечения сепсиса («Сепсис-3»); их основное правило – чувствитель-



ная ко времени и введению жидкости целевая терапия [39–42]. Поскольку в основе биологии стрептококкового СТШ, сепсиса и септического шока лежит единый иммунный механизм «цитокриновой бури», современные требования к диагностике и лечению угрожающей жизни органной дисфункции приемлемы и при стрептококковом СТШ. Имеются сведения, что внутривенное введение иммуноглобулина в ранние сроки СТШ может снизить летальность [2]. Однако следует признать: эффективность многих методов лечения (включая применение иммуноглобулина) при СТШ, сепсисе и септическом шоке имеет доказательства слабой силы. Для определения масштабов и четкой тактики управления СТШ необходимо проведение новых многоцентровых клинических исследований с большим количеством пациентов.

Сегодня активно разрабатываются перспективные направления лечения и профилактики иСГАИ – применение антагонистов пептидов, продуцируемых *S. pyogenes*, субстанций, имитирующих рецепторы МНС II класса и TcR, а также анатоксинов, нацеленных на сайты их связывания, что отвечает вызовам времени [20].

Далее мы приводим описание клинического наблюдения иСГАИ, протекающей на фоне врожденного порока развития легких. Цель демонстрации клинического случая – повышение компетентности врачей в своевременном распознавании и незамедлительном адекватном лечении иСГАИ (с акцентом на СТШ), от чего напрямую зависит исход заболевания.

Клиническое наблюдение

Под наблюдением находился Игорь Т., 5 лет. Из анамнеза жизни известно, что ребенок рожден от третьей беременности, протекавшей без патологии. Роды третьи, срочные. Ребенок родился с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, весом 3050 г, длиной тела 50 см. Выписан из роддома на четвертые сутки жизни. Физическое и психомоторное развитие по возрасту. Привит частично в связи с отказами матери. В анамнезе – повторные респираторные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, которые, однако, госпитализации не требовали. Пневмонии в анамнезе отсутствовали. Каких-либо признаков дыхательной недостаточности при наблюдении за ребенком не было зафиксировано. Аллергологический анамнез спокоен. С трех лет посещает детское дошкольное учреждение. Ребенок из многодетной неблагополучной семьи.

Симптомы настоящего заболевания (кашель и периодические боли в животе) появились 11 марта 2017 г., в связи с чем было обращение в приемный покой районной больницы по месту жительства.

Эпидемиологический анамнез не отягощен. При осмотре состояние расценено как среднетяжелое, температура тела 37,3 °С, частота дыханий 30 в минуту, сердечных сокращений – 96 в минуту. Отмечалась яркая гиперемия зева без наложений на миндалины. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушивались, живот мягкий, доступен пальпации, нарушений характера стула не зарегистрировано. Мальчик был осмотрен хирургом, который исключил острую хирургическую патологию брюшной полости. Был установлен диагноз «острый тонзиллофарингит», назначено патогенетическое лечение. От госпитализации мать отказалась. В течение двух дней амбулаторного наблюдения состояние пациента ухудшилось – усилились лихорадка и абдоминальные боли, появилась одышка. 13 марта 2017 г. ребенок скорой медицинской помощью был доставлен в центральную районную больницу с диагнозом «острая внебольничная правосторонняя пневмония».

В момент госпитализации состояние ребенка тяжелое за счет интоксикации и дыхательной недостаточности, гемодинамических расстройств. При осмотре зарегистрированы: фебрильная лихорадка до 38,5 °С, вялость, заторможенность, скарлатиноподобная сыпь с геморрагическими элементами на бледной коже (рис. 1), больше выраженная в складках, на кистях, стопах и в паховой области (впервые отмечена врачом приемного покоя). Слизистые влажные, склеры белые. В зеве – яркая гиперемия небных дужек и миндалин, налетов нет, язык «малиновый». Периферические лимфатические узлы мелкие, безболезненные. Отмечена выраженная одышка смешанного характера с участием вспомогательной мускулатуры, тахипноэ 40/мин, SpO₂ – 93%. При перкуссии легких выявлено притупление легочного звука в нижней половине грудной клетки справа, при аускультации – дыхание над легкими жесткое, ослаблено в нижних отделах справа, здесь же выслушиваются влажные хрипы. Тоны сердца громкие, ритмичные, частота сердечных сокращений – 136/мин, артериальное давление – 128/75 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, перитонеальных симптомов нет. Размеры печени и селезенки не увеличены. Стул накануне оформлен (со слов матери), мочился, диурез снижен, моча концентрированная.

В общем анализе крови – анемия 1-й степени (гемоглобин – 90 г/л, эритроциты – $3,37 \times 10^{12}/л$), тромбоцитопения ($63 \times 10^9/л$), выраженный лейкоцитоз ($26,8 \times 10^9/л$) с левым сдвигом лейкограммы (палочкоядерные нейтрофилы – 7%, сегментоядерные – 70%, лимфоциты – 12%, моноциты – 9%, эозинофилы – 2%), ускоренное оседание эритроцитов (53 мм/ч). В биохимическом анализе крови – сывороточный белок 62 г/л, гипергликемия (10,7 ммоль/л), повышение активности аспартатаминотрансферазы (55 ЕД/л), по коагулограмме – признаки гиперкоагуляции: протромбин по



Рис. 1. Классическая эритематозная сыпь с геморрагическими элементами у пациента Игоря Т., 5 лет, на 3-й день болезни

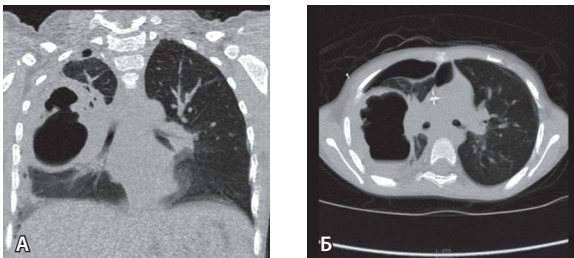


Рис. 2. Компьютерная томограмма легких в коронарной (А) и аксиальной (Б) проекциях. Хорошо видно больших размеров кистозное образование в правом легком

Квику – 53,6%, протромбиновый индекс – 72%, международное нормализованное отношение – 1,55. В анализе мочи патологии не выявлено.

На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены: правосторонняя верхнедолевая, среднедолевая и двусторонняя нижнедолевая полисегментарная пневмония с уплотнением и фибринозными изменениями, экссудатом в правой плевральной полости, полостное образование в верхней и частично нижней доле справа. Последовавшая в связи с полученными данными компьютерная томография позволила заподозрить бронхогенную кисту врожденного характера. При пункции правой плевральной полости было получено 300 мл серозно-геморрагического экссудата.

В бактериологических посевах мазков со слизистой носа и зева выделен *S. pyogenes*. Культура крови и плеврального экссудата отрицательная (посев 14.03.2017).

Назначено лечение: антибактериальная (цефотаксим 100 мг/кг, амикацин 12,5 мг/кг в сутки внутривенно), инфузионная терапия в объеме 800 мл (5% раствор глюкозы, натрия хлорида раствор сложный (хлорид натрия + кальция + калия), 0,9% раствор натрия хлорида), иммуноглобулин человеческий внутривенно (50 мл), свежемороженая плазма (100 мл), альбумин (100 мл), оксигенотерапия.

В динамике наблюдения признаки гипоксемии на фоне дыхания увлажненным кислородом сохранялись, нарастала выраженность гемодинамических

нарушений, в связи с чем цефотаксим заменен на меропенем (1000 мг в сутки внутривенно), и ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких. Инотропная поддержка не потребовалась. Учитывая тяжесть состояния, подозрение на врожденную кистозную мальформацию легких, 17 марта 2017 г. пациент переведен в реанимационное отделение медицинской организации областного уровня с диагнозом «стрептококковая инфекция. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Правосторонняя деструктивная пневмония? Дыхательная недостаточность III степени. Геморрагический васкулит? Сепсис. Киста правого легкого?».

В момент перевода ребенка на искусственную вентиляцию легких состояние очень тяжелое за счет проявлений интоксикации, нарушения сознания (уровень сознания по шкале Глазго 12 баллов), гемодинамических расстройств, геморрагического синдрома. Частота сердечных сокращений – 124 в минуту, артериальное давление – 95/45 мм рт. ст., SpO_2 – 97,8%. Отмечается обильная мелкоочечная геморрагическая сыпь багрового цвета на внутренней поверхности рук, в области локтевых сгибов, конечностей. Физикальные исследования внутренних органов соответствовали описанному выше. Диурез сбалансирован, моча по катетеру соломенного цвета.

По результатам лабораторного исследования, выросли степень анемии (2-я степень: гемоглобин – 76 г/л, эритроциты – $2,98 \times 10^{12}/л$), лейкоцитоз ($28,8 \times 10^9/л$), левый сдвиг лейкограммы до юных форм лейкоцитов (миелоциты – 1%, метамиелоциты – 2%, палочкоядерные нейтрофилы – 4%, сегментоядерные – 74%, лимфоциты – 15%, моноциты – 4%), скорость оседания эритроцитов – 60 мм/ч. Подтверждены метаболический ацидоз с увеличением лактата до 3,5 ммоль/л, гипокальциемия (2,4 ммоль/л), гипергликемия (10,9 ммоль/л), повышение активности креатинкиназы (608 ед/л), лактатдегидрогеназы (548 ед/л), аспаратаминотрансферазы (61 Ед/л). Сохранились нарушения гемостаза: тромбоцитопения ($76 \times 10^9/л$), увеличение протромбинового времени (15,3 с), фибриногена по Клауссу (5,79 г/л) и снижение протромбиновой активности по Квику (53%). В посевах мочи, крови бактериальный рост отсутствует, антистрептолизин О в сыворотке крови – 375 ЕД/л, серологическое исследование на микоплазмоз, хламидофилез, токсоплазмоз, герпетические инфекции (вирус простого герпеса 1- и 2-го типа, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус), туберкулез, корь, лямблиоз, аскаридоз, иерсиниоз, псевдотуберкулез – отрицательное.

По данным компьютерной томограммы легких, правое легкое уменьшено в объеме за счет наличия в правой плевральной полости вдоль передних отделов воздуха (максимальной толщиной слоя до 20 мм), вдоль задних отделов – жидкостного содержимого (толщиной слоя до 14 мм) с наличием на этом фоне воздуха



(правосторонний пневмогидроторакс). Жидкости и воздуха в левой плевральной полости нет. Легочная ткань неравномерной воздушности. В правом легком, занимая объем как верхней, так и нижней долей, определяется большая кистовидная полость размерами 58 × 41 × 58 мм (передне-задний, поперечный, каудо-краниальный) с наличием в ее верхних отделах внутриполостных перегородок, в нижних – горизонтального уровня жидкости. Прилежащая легочная ткань компремирована, уплотнена. Определяется внутригрудная лимфоаденопатия (рис. 2).

В динамике лечения состояние улучшилось. К 8-му дню от момента госпитализации купированы явления дыхательной недостаточности, экстубирован (8-й день искусственной вентиляции легких), переведен в детское хирургическое отделение. После контрольной рентгенографии органов грудной клетки выполнено дренирование кисты правого легкого. Получено 40 мл воздуха и 5 мл сливкообразного гноя. Бактериологический посев пунктата отрицательный. На 20-й день госпитализации (22-й день болезни) появилось крупнопластинчатое шелушение кожи ладоней и стоп.

Пациент получил комплексное лечение: 3 курса антибактериальной терапии (внутривенно: цефтриаксон 1000 г/сут + амикацин 200 мг/сут + метронидазол 450 мг/сут, затем последовательно ванкомицин 800 мг/сут и цефоперазон + сульбактам 1000 мг/сут), свежемороженную плазму (100 мл), эритроцитную массу (100 мл), глюкозо-солевые растворы из расчета 30–50 мл/кг/сут по состоянию пациента. Назначение инотропной поддержки за весь период наблюдения не потребовалось.

К 30-му дню лечения общее состояние ребенка нормализовалось, воспалительная реакция купирована. На повторной компьютерной томограмме легких сохранилась инфильтрация легочной ткани, киста, увеличенные лимфатические узлы парааортально и в средостении. Результаты исследований консультированы в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, где диагноз плевропульмональной бластомы правого легкого был исключен. На 32-й день пребывания в стационаре ребенок выписан под наблюдение педиатра, детского хирурга и пульмонолога по месту жительства с рекомендациями: контрольная рентгенограмма органов грудной клетки через 1 месяц и госпитализация в хирургическое отделение через 5 месяцев для оперативного лечения порока развития правого легкого.

На основании клинико-лабораторных данных был установлен следующий клинический диагноз.

Основной диагноз. Острая стрептококковая группы А инфекция: синдром токсического шока, скарлатина, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность III степени.

Осложнения. Правосторонний гнойный плеврит. Правосторонний пневмогидроторакс. Полиорганная недостаточность. Отек мозга.

Сопутствующее заболевание. Врожденный порок развития верхней и средней доли правого легкого: аденматонозно-кистозная мальформация I типа.

Обсуждение клинического наблюдения

В соответствии с критериями диагностики [24], данный случай СТШ в сочетании с высевом *S. pyogenes* в мазке из ротоглотки является вероятным. Течение заболевания характеризуется сочетанием нескольких клинических форм (скарлатины с типичной сыпью и десквамацией в характерные сроки, осложненной плевритом и пневмогидротораксом внебольничной пневмонии и СТШ). Само по себе это не редкость и увеличивает вероятность этиологического диагноза [2, 15]. В качестве недостатка следует отметить позднее бактериологическое исследование (после начала антибактериальной терапии) стерильных жидкостей (крови), что значительно влияет на вероятность высева потенциального возбудителя и даже на выживаемость пациентов с шоком [39, 43, 44]. Не отмечено по клиническим данным значительной гипотонии, дисфункции печени и почек, однако это характерно для детского возраста [15, 31, 32]. На установленный диагноз СТШ указывает полиорганная дисфункция с оценкой по шкале SOFA 4 балла (критерий ≥ 2 балла) в сочетании с лейкомоидной реакцией по миелоидному типу, тахипноэ, тахикардией, лактаемией и гипергликемией [39, 44, 45]. Поскольку стрептококковый СТШ может протекать как на фоне септицемии, так и без нее, высказаться определено в пользу септицемии у данного пациента невозможно, хотя в соответствии с позицией международного консенсуса «Сепсис-3» диагноз сепсиса в этом наблюдении может быть сформулирован [39, 45]. Несмотря на то что критерии клинической диагностики СТШ не предусматривают необходимость обязательного исследования сывороточной концентрации С-реактивного белка или прокальцитонина [24], их определение в данной клинической ситуации было бы полезным для подтверждения сепсиса, прогноза риска неблагоприятного исхода и контроля эффективности антибактериальной терапии [46].

БГСА относят к редким возбудителям внебольничной пневмонии [47, 48], которая обычно встречается как вторичная после других респираторных инфекций (гриппа, коклюша и кори) или у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких, диабетом [48, 49]. Но в этиологической структуре осложненной внебольничной пневмонии



доля СГАИ может достигать 9% [50]. Наиболее характерной особенностью считается быстрое накопление плеврального выпота с плевральной болью, отмечаемое в 80% случаев по сравнению с 10% при пневмониях, вызванных другими возбудителями [51]. Плевральная боль у ребенка может имитировать боли в животе. Обращает внимание, что в описанном наблюдении боли в животе были ранним симптомом тяжелой пневмонии и развития плеврита. Это следует учитывать у детей с тонзиллитом и отсутствием выраженных катаральных проявлений. Дополнительные трудности диагностики были обусловлены отсутствием гнойных наложений на миндалинах.

Изоляция БГСА из плевральной жидкости, по данным предыдущих исследований, наблюдается редко, только у одного из 40 пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной *S. pyogenes*, но стрептококковая пневмония может сочетаться с СТШ и до 70% случаев протекать с септициемией [49]. В нашем наблюдении посев плеврального выпота также имел отрицательный результат. Безусловно, выявленный порок развития легкого был predisposing фактором развития пневмонии, осложнившейся гнойным плевритом и пневмогидротораксом. Длительность лечения также была, вероятно, обусловлена врожденной патологией.

В качестве эмпирического выбора лечения данного пациента использовались антибиотики широкого спектра действия, что до получения результатов бактериологических посевов было оправдано [27, 37]. В дальнейшем терапия была скорректирована (назначен ванкомицин). В целом, раннее начало (в первые два часа) комбинированной антибактериальной терапии и введения жидкости (критерии, увеличивающие шансы выживания

[44]), а также относительно сохранная функция почек и печени, как мы полагаем, в совокупности способствовали выживанию пациента, хотя риск летального исхода в данном случае мог расцениваться в пределах 10–40% [38–44].

Заключение

Актуальность проблемы и СГАИ имеет глобальный уровень в связи с повсеместным распространением особо вирулентных штаммов *S. pyogenes*. Можно с ответственностью заявить, что понимание разнообразного характера осложнений инфекционных заболеваний, связанных с БГСА, – одна из базовых точек педиатрии. Ключевыми диагностическими факторами, которые следует учитывать, являются: ассоциация и СГАИ с ветряной оспой и острыми респираторными вирусными инфекциями, широко распространенными у детей, значимая патогенетическая роль использования НПВП в качестве жаропонижающих средств, возможность развития СТШ после тупых травм без повреждения кожи и после фарингита без гнойных наложений, боли в животе и желудочно-кишечные симптомы. Необходимость раннего распознавания СТШ (на основании предложенных критериев [24]) с незамедлительным посевом крови на стерильность, соблюдение алгоритма действий с выбором адекватной антибактериальной терапии и внутривенного введения достаточного объема жидкости – важнейшие уроки представленного клинического случая с точки зрения предотвращения летального исхода. Наблюдение наглядно демонстрирует возможность осложненного и длительного течения внебольничной пневмонии на фоне порока развития легких, который был диагностирован поздно. ☺

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Покровский ВИ, Брико НИ, Клейменов ДА. Распространенность и клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых стрептококками группы А в России. *Терапевтический архив*. 2009;81(11):5–9.
2. Stevens DL, Bryant AE. Severe Group A Streptococcal Infections. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333425/> (Accessed 20 January 2018).
3. Краснова ЕИ. Стрептококковая инфекция. Клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ; 2015. 160 с.
4. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, Pasternack M, Thienemann M, Williams K, Walter J, Swedo SE; PANS Collaborative Consortium. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):3–13. doi: 10.1089/cap.2014.0084.
5. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;126(3):e557–64. doi: 10.1542/peds.2009-2648.
6. Otlu B, Karakurt C, Bayındır Y, Kayabaş Ü, Yakupoğulları Y, Gözükarı Bağ H. Carriage of *Streptococcus pyogenes* in primary school children: M-protein types, pyrogenic toxin genes, and investigation of the clonal relationships between the isolates. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(3):301–13. doi: 10.5578/mb.9311.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 2015. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group A *Streptococcus*, 2015 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/abcs/>



- reports-findings/survreports/gas15.html (Accessed 20 January 2018).
8. Ross A, Shoff HW. Toxic Shock Syndrome [Updated 2017 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459345/> (Accessed 20 January 2018).
 9. Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. 2016 Feb 10 [Updated 2017 Apr 3]. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343616/> (Accessed 20 January 2018).
 10. Loubinoux J, Plainvert C, Collobert G, Touak G, Bouvet A, Poyart C; CNR-Strep Network. Adult invasive and noninvasive infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in France from 2006 to 2010. *J Clin Microbiol*. 2013;51(8):2724–7. doi: 10.1128/JCM.01262-13.
 11. Oppegaard O, Mylvaganam H, Kittang BR. Beta-haemolytic group A, C and G streptococcal infections in Western Norway: a 15-year retrospective survey. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(2):171–8. doi: 10.1016/j.cmi.2014.08.019.
 12. Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DY, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):422–47. doi: 10.1128/CMR.00104-12.
 13. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, Vuopio-Varkila J, Bouvet A, Creti R, Ekelund K, Koliou M, Reinert RR, Stathi A, Strakova L, Ungureanu V, Schalén C; Strep-EURO Study Group, Jasir A. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol*. 2008;46(7):2359–67. doi: 10.1128/JCM.00422-08.
 14. Darenberg J, Henriques-Normark B, Lepp T, Tegmark-Wisell K, Tegnell A, Widgren K. Increased incidence of invasive group A streptococcal infections in Sweden, January 2012 – February 2013. *Euro Surveill*. 2013;18(14):20443. doi: 10.2807/1560-7917.ES2013.18.14.20443.
 15. Imöhl M, Fitzner C, Perniciaro S, van der Linden M. Epidemiology and distribution of 10 superantigens among invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Germany from 2009 to 2014. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180757. doi: 10.1371/journal.pone.0180757.
 16. Seale AC, Davies MR, Anampiu K, Morpeth SC, Nyongesa S, Mwarumba S, Smeesters PR, Efstratiou A, Karugutu R, Mturi N, Williams TN, Scott JA, Kariuki S, Dougan G, Berkley JA. Invasive Group A *Streptococcus* Infection among Children, Rural Kenya. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(2):224–32. doi: 10.3201/eid2202.151358.
 17. Nasser W, Beres SB, Olsen RJ, Dean MA, Rice KA, Long SW, Kristinsson KG, Gottfredsson M, Vuopio J, Raisanen K, Caugant DA, Steinbakk M, Low DE, McGeer A, Darenberg J, Henriques-Normark B, Van Beneden CA, Hoffmann S, Musser JM. Evolutionary pathway to increased virulence and epidemic group A *Streptococcus* disease derived from 3,615 genome sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(17):E1768–76. doi: 10.1073/pnas.1403138111.
 18. Zhu L, Olsen RJ, Nasser W, de la Riva Morales I, Musser JM. Trading capsule for increased cytotoxin production: contribution to virulence of a newly emerged clade of emm89 *Streptococcus pyogenes*. *MBio*. 2015;6(5):e01378–15. doi: 10.1128/mBio.01378-15.
 19. Zhu L, Olsen RJ, Nasser W, Beres SB, Vuopio J, Kristinsson KG, Gottfredsson M, Porter AR, DeLeo FR, Musser JM. A molecular trigger for intercontinental epidemics of group A *Streptococcus*. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3545–59. doi: 10.1172/JCI82478.
 20. Proft T, Fraser JD. Streptococcal Superantigens: Biological properties and potential role in disease. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333435/> (Accessed 20 January 2018).
 21. Ramachandran G, Tulapurkar ME, Harris KM, Arad G, Shirvan A, Shemesh R, Detolla LJ, Benazzi C, Opal SM, Kaempfer R, Cross AS. A peptide antagonist of CD28 signaling attenuates toxic shock and necrotizing soft-tissue infection induced by *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis*. 2013;207(12):1869–77. doi: 10.1093/infdis/jit104.
 22. Shaler CR, Choi J, Rudak PT, Memarnejadian A, Szabo PA, Tun-Abraham ME, Rossjohn J, Corbett AJ, McCluskey J, McCormick JK, Lantz O, Hernandez-Alejandro R, Haeryfar SMM. MAIT cells launch a rapid, robust and distinct hyper-inflammatory response to bacterial superantigens and quickly acquire an anergic phenotype that impedes their cognate antimicrobial function: Defining a novel mechanism of superantigen-induced immunopathology and immunosuppression. *PLoS Biol*. 2017;15(6):e2001930. doi: 10.1371/journal.pbio.2001930.
 23. Us D. Viral superantigens. *Mikrobiyol Bul*. 2016;50(3):491–504. doi: 10.5578/mb.24250.
 24. Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (*Streptococcus pyogenes*) 2010 Case Definition CSTE Position Statement(s) Centers for Disease Control and Prevention. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/streptococcal-toxic-shock-syndrome/case-definition/2010/> (Accessed 27 January 2018).
 25. Nuwayhid ZB, Aronoff DM, Mulla ZD. Blunt trauma as a risk factor for group A streptococcal necrotizing fasciitis. *Ann Epidemiol*. 2007;17(11):878–81. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.05.011.
 26. Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, Stevens DL. The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(3):231–9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000160.
 27. Kerr DL, Loraas EK, Links AC, Brogan TV, Schmale GA. Toxic shock in children with bone and joint infections: a review of seven years of patients admitted to one intensive care unit. *J Child Orthop*. 2017;11(5):387–92. doi: 10.1302/1863-2548.11.170058.
 28. Tapiainen T, Launonen S, Renko M, Saxen H, Salo E, Korppi M, Kainulainen L, Heiskanen-Kosma T, Lindholm L, Vuopio J, Huotari T, Rusanen J, Uhari M. Invasive Group A *Streptococcal* Infections in Children: A Nationwide Survey in Finland. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(2):123–8. doi: 10.1097/INF.0000000000000945.
 29. Stone K, Tackley E, Weir S. BET 2: NSAls and chickenpox. *Emerg Med J*. 2018;35(1):66–8. doi: 10.1136/emermed-2017-207366.2.
 30. Schlievert PM, Bohach GA. Staphylococcal and streptococcal superantigens: an update. In: Kotb M, Fraser JD, editors. *Superantigens: molecular basis for their role in human diseases*. Washington: ASM Press; 2007. p. 21–36.
 31. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Schindler M, Korten I, Konetzny G, Niederer-Loher A, Kahlert CR, Donas A, Leone A, Hasters P, Rely C, Baer W, Kuehni CE, Aebi C, Berger C. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(2):124–33. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30010-X.



32. Lin JC, Spinella PC, Fitzgerald JC, Tucci M, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ, Weiss SL; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapy Study Investigators. New or progressive multiple organ dysfunction syndrome in pediatric severe sepsis: a sepsis phenotype with higher morbidity and mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(1):8–16. doi: 10.1097/PCC.0000000000000978.
33. Tilahun AY, Holz M, Wu TT, David CS, Rajagopalan G. Interferon gamma-dependent intestinal pathology contributes to the lethality in bacterial superantigen-induced toxic shock syndrome. *PLoS One*. 2011;6(2):e16764. doi: 10.1371/journal.pone.0016764.
34. Tilahun AY, Marietta EV, Wu TT, Patel R, David CS, Rajagopalan G. Human leukocyte antigen class II transgenic mouse model unmasks the significant extrahepatic pathology in toxic shock syndrome. *Am J Pathol*. 2011;178(6):2760–73. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.02.033.
35. Stevens DL, Shelly M, Stiller R, Villasenor-Sierra A, Bryant AE. Acute reversible cardiomyopathy in patients with streptococcal toxic shock syndrome. In: *Proceedings of the XVII Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases*. Porto Heli, Greece, June 2008. Porto Heli: FEMS; 2008. p. 179.
36. Li Z, Bryant AE, Hamilton SM, Bayer CR, Ma Y, Stevens DL. Do cardiomyocytes mount an immune response to Group A Streptococcus? *Cytokine*. 2011;54(3):258–65. doi: 10.1016/j.cyto.2011.02.009.
37. Kotb M, Norrby-Teglund A, McGeer A, El-Sherbini H, Dorak MT, Khurshid A, Green K, Peebles J, Wade J, Thomson G, Schwartz B, Low DE. An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nat Med*. 2002;8(12):1398–404. doi: 10.1038/nm800.
38. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):147–59. doi: 10.1093/cid/ciu296.
39. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinger GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
40. Kissoon N. Understanding fluid administration approaches in children with co-morbidities and septic shock. *Crit Care*. 2017;21(1):204. doi: 10.1186/s13054-017-1741-y.
41. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, Okhuysen-Cawley RS, Relvas MS, Rozenfeld RA, Skippen PW, Stojadinovic BJ, Williams EA, Yeh TS, Balamuth F, Brierley J, de Caen AR, Cheifetz IM, Choong K, Conway E Jr, Cornell T, Doctor A, Dugas MA, Feldman JD, Fitzgerald JC, Flori HR, Fortenberry JD, Graciano AL, Greenwald BM, Hall MW, Han YY, Hernan LJ, Irazuzta JE, Iselin E, van der Jagt EW, Jeffries HE, Kache S, Katyal C, Kissoon NT, Kon AA, Kutko MC, MacLaren G, Maul T, Mehta R, Odetola F, Parbuoni K, Paul R, Peters MJ, Ranjit S, Reuter-Rice KE, Schnitzler EJ, Scott HF, Torres A Jr, Weingarten-Abrams J, Weiss SL, Zimmerman JJ, Zuckerberg AL. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1061–93. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425.
42. Workman JK, Ames SG, Reeder RW, Korgenski EK, Masotti SM, Bratton SL, Larsen GY. Treatment of Pediatric Septic Shock With the Surviving Sepsis Campaign Guidelines and PICU Patient Outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(10):e451–8. doi: 10.1097/PCC.0000000000000906.
43. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, Hanson K, Nordberg V, Deike M, Kuskowski M, Carlson L, Nicolau DP, Sutherland C, Hansen GT. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):790–7. doi: 10.1093/cid/cis1021.
44. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACIUCI study). *Crit Care*. 2010;14(3):R83. doi: 10.1186/cc9008.
45. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
46. Discussion and Recommendations for the Application of Procalcitonin to the Evaluation and Management of Suspected Lower Respiratory Tract Infections and Sepsis Gaithersburg, Maryland FDA Executive Summary. Prepared for the November 10, 2016 meeting of the Microbiology Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MicrobiologyDevicesPanel/UCM528156.pdf> (Accessed 22 February 2018).
47. Российское респираторное общество. Межрегиональное педиатрическое респираторное общество. Федерация педиатров стран СНГ. Московское общество детских врачей. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет; 2015. 64 с.
48. Tamayo E, Montes M, Vicente D, Pérez-Tralero E. Streptococcus pyogenes pneumonia in adults: clinical presentation and molecular characterization of isolates 2006–2015. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152640. doi: 10.1371/journal.pone.0152640.
49. Herrera AL, Huber VC, Chaussee MS. The association between invasive group A streptococcal diseases and viral respiratory tract infections. *Front Microbiol*. 2016;7:342. doi: 10.3389/fmicb.2016.00342.
50. Erlichman I, Breuer O, Shoseyov D, Cohen-Cymbarknoh M, Koplewitz B, Averbuch D, Erlichman M, Picard E, Kerem E. Complicated community acquired pneumonia in childhood: different types, clinical course, and outcome. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(2):247–54. doi: 10.1002/ppul.23523.
51. Birch C, Gowardman J. Streptococcus pyogenes: a forgotten cause of severe community-acquired pneumonia. *Anaesth Intensive Care*. 2000;28(1):87–90.



References

- Pokrovsky VI, Briko NI, Kleimenov DA. The prevalence and clinicoepidemiological characteristics of diseases caused by streptococcus group A in Russia. *Terapevticheskij arkhiv*. 2009;81(11):5–9. Russian.
- Stevens DL, Bryant AE. Severe Group A Streptococcal Infections. 2016. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333425/> (Accessed 20 January 2018).
- Krasnova EI. Streptococcal infection. Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. Novosibirsk: Sibmedizdat NGMU; 2015. 160 p. Russian.
- Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, Pasternack M, Thienemann M, Williams K, Walter J, Swedo SE; PANS Collaborative Consortium. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):3–13. doi: 10.1089/cap.2014.0084.
- Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010;126(3):e557–64. doi: 10.1542/peds.2009-2648.
- Otlu B, Karakurt C, Bayındır Y, Kayabaş Ü, Yakupoğulları Y, Gözükkara Bağ H. Carriage of *Streptococcus pyogenes* in primary school children: M-protein types, pyrogenic toxin genes, and investigation of the clonal relationships between the isolates. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(3):301–13. doi: 10.5578/mb.9311.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2015. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group A *Streptococcus*, 2015 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surveys/gas15.html> (Accessed 20 January 2018).
- Ross A, Shoff HW. Toxic Shock Syndrome. [Updated 2017 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459345/> (Accessed 20 January 2018).
- Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. 2016 Feb 10 [Updated 2017 Apr 3]. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343616/> (Accessed 20 January 2018).
- Loubinoux J, Plainvert C, Collobert G, Touak G, Bouvet A, Poyart C; CNR-Strep Network. Adult invasive and noninvasive infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in France from 2006 to 2010. *J Clin Microbiol*. 2013;51(8):2724–7. doi: 10.1128/JCM.01262-13.
- Oppegaard O, Mylvaganam H, Kittang BR. Beta-haemolytic group A, C and G streptococcal infections in Western Norway: a 15-year retrospective survey. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(2):171–8. doi: 10.1016/j.cmi.2014.08.019.
- Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DY, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):422–47. doi: 10.1128/CMR.00104-12.
- Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, Vuopio-Varkila J, Bouvet A, Creti R, Ekelund K, Koliou M, Reinert RR, Stathi A, Strakova L, Ungureanu V, Schalén C; Strep-EURO Study Group, Jasir A. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol*. 2008;46(7):2359–67. doi: 10.1128/JCM.00422-08.
- Darenberg J, Henriques-Normark B, Lepp T, Tegmark-Wisell K, Tegnell A, Widgren K. Increased incidence of invasive group A streptococcal infections in Sweden, January 2012 – February 2013. *Euro Surveill*. 2013;18(14):20443. doi: 10.2807/1560-7917.ES2013.18.14.20443.
- Imöhl M, Fitzner C, Perniciaro S, van der Linden M. Epidemiology and distribution of 10 superantigens among invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Germany from 2009 to 2014. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180757. doi: 10.1371/journal.pone.0180757.
- Seale AC, Davies MR, Anampiu K, Morpeth SC, Nyongesa S, Mwarumba S, Smeesters PR, Efstratiou A, Karugutu R, Mturi N, Williams TN, Scott JA, Kariuki S, Dougan G, Berkley JA. Invasive Group A *Streptococcus* Infection among Children, Rural Kenya. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(2):224–32. doi: 10.3201/eid2202.151358.
- Nasser W, Beres SB, Olsen RJ, Dean MA, Rice KA, Long SW, Kristinsson KG, Gottfredsson M, Vuopio J, Raisanen K, Caugant DA, Steinbakk M, Low DE, McGeer A, Darenberg J, Henriques-Normark B, Van Beneden CA, Hoffmann S, Musser JM. Evolutionary pathway to increased virulence and epidemic group A *Streptococcus* disease derived from 3,615 genome sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(17):E1768–76. doi: 10.1073/pnas.1403138111.
- Zhu L, Olsen RJ, Nasser W, de la Riva Morales I, Musser JM. Trading capsule for increased cytotoxin production: contribution to virulence of a newly emerged clade of emm89 *Streptococcus pyogenes*. *MBio*. 2015;6(5):e01378–15. doi: 10.1128/mBio.01378-15.
- Zhu L, Olsen RJ, Nasser W, Beres SB, Vuopio J, Kristinsson KG, Gottfredsson M, Porter AR, DeLeo FR, Musser JM. A molecular trigger for intercontinental epidemics of group A *Streptococcus*. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3545–59. doi: 10.1172/JCI82478.
- Proft T, Fraser JD. Streptococcal Superantigens: Biological properties and potential role in disease. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333435/> (Accessed 20 January 2018).
- Ramachandran G, Tulapurkar ME, Harris KM, Arad G, Shirvan A, Shemesh R, Detolla LJ, Benazzi C, Opal SM, Kaempfer R, Cross AS. A peptide antagonist of CD28 signaling attenuates toxic shock and necrotizing soft-tissue infection induced by *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis*. 2013;207(12):1869–77. doi: 10.1093/infdis/jit104.
- Shaler CR, Choi J, Rudak PT, Memarnejadian A, Szabo PA, Tun-Abraham ME, Rossjohn J, Corbett AJ, McCluskey J, McCormick JK, Lantz O, Hernandez-Alejandro R, Haeryfar SMM. MAIT cells launch a rapid, robust and distinct hyperinflammatory response to bacterial superantigens and quickly acquire an anergic phenotype that impedes their cognate antimicrobial function: Defining a novel mechanism of superantigen-induced immunopathology and immunosuppression. *PLoS Biol*. 2017;15(6):e2001930. doi: 10.1371/journal.pbio.2001930.
- Us D. Viral superantigens. *Mikrobiyol Bul*. 2016;50(3):491–504. doi: 10.5578/mb.24250.
- Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (*Streptococcus pyogenes*) 2010 Case Definition CSTE Position Statement(s) Centers for Disease Control and Prevention. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/streptococcal-toxic-shock-syndrome/case-definition/2010/> (Accessed 27 January 2018).



25. Nuwayhid ZB, Aronoff DM, Mulla ZD. Blunt trauma as a risk factor for group A streptococcal necrotizing fasciitis. *Ann Epidemiol.* 2007;17(11):878–81. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.05.011.
26. Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, Stevens DL. The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(3):231–9. doi: 10.1097/QCO.000000000000160.
27. Kerr DL, Loraas EK, Links AC, Brogan TV, Schmale GA. Toxic shock in children with bone and joint infections: a review of seven years of patients admitted to one intensive care unit. *J Child Orthop.* 2017;11(5):387–92. doi: 10.1302/1863-2548.11.170058.
28. Tapiainen T, Launonen S, Renko M, Saxen H, Salo E, Korppi M, Kainulainen L, Heiskanen-Kosma T, Lindholm L, Vuopio J, Huotari T, Rusanen J, Uhari M. Invasive Group A Streptococcal Infections in Children: A Nationwide Survey in Finland. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(2):123–8. doi: 10.1097/INF.0000000000000945.
29. Stone K, Tackley E, Weir S. BET 2: NSAIAs and chickenpox. *Emerg Med J.* 2018;35(1):66–8. doi: 10.1136/emered-2017-207366.2.
30. Schlievert PM, Bohach GA. Staphylococcal and streptococcal superantigens: an update. In: Kotb M, Fraser JD, editors. *Superantigens: molecular basis for their role in human diseases.* Washington: ASM Press; 2007. p. 21–36.
31. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heining U, Schindler M, Korten I, Konetzny G, Niederer-Loher A, Kahlert CR, Donas A, Leone A, Hasters P, Rely C, Baer W, Kuehni CE, Aebi C, Berger C. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1(2):124–33. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30010-X.
32. Lin JC, Spinella PC, Fitzgerald JC, Tucci M, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ, Weiss SL; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapy Study Investigators. New or progressive multiple organ dysfunction syndrome in pediatric severe sepsis: a sepsis phenotype with higher morbidity and mortality. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(1):8–16. doi: 10.1097/PCC.0000000000000978.
33. Tilahun AY, Holz M, Wu TT, David CS, Rajagopalan G. Interferon gamma-dependent intestinal pathology contributes to the lethality in bacterial superantigen-induced toxic shock syndrome. *PLoS One.* 2011;6(2):e16764. doi: 10.1371/journal.pone.0016764.
34. Tilahun AY, Marietta EV, Wu TT, Patel R, David CS, Rajagopalan G. Human leukocyte antigen class II transgenic mouse model unmasks the significant extrahepatic pathology in toxic shock syndrome. *Am J Pathol.* 2011;178(6):2760–73. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.02.033.
35. Stevens DL, Shelly M, Stiller R, Villasenor-Sierra A, Bryant AE. Acute reversible cardiomyopathy in patients with streptococcal toxic shock syndrome. In: *Proceedings of the XVII Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases.* Porto Heli, Greece, June 2008. Porto Heli: FEMS; 2008. p. 179.
36. Li Z, Bryant AE, Hamilton SM, Bayer CR, Ma Y, Stevens DL. Do cardiomyocytes mount an immune response to Group A Streptococcus? *Cytokine.* 2011;54(3):258–65. doi: 10.1016/j.cyt.2011.02.009.
37. Kotb M, Norrby-Teglund A, McGeer A, El-Sherbini H, Dorak MT, Khurshid A, Green K, Peeples J, Wade J, Thomson G, Schwartz B, Low DE. An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nat Med.* 2002;8(12):1398–404. doi: 10.1038/nm800.
38. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):147–59. doi: 10.1093/cid/ciu296.
39. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochberg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinger GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
40. Kissoon N. Understanding fluid administration approaches in children with co-morbidities and septic shock. *Crit Care.* 2017;21(1):204. doi: 10.1186/s13054-017-1741-y.
41. Davis AL, Carrillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, Okhuysen-Cawley RS, Relvas MS, Rozenfeld RA, Skippen PW, Stojadinovic BJ, Williams EA, Yeh TS, Balamuth F, Brierley J, de Caen AR, Cheifetz IM, Choong K, Conway E Jr, Cornell T, Doctor A, Dugas MA, Feldman JD, Fitzgerald JC, Flori HR, Fortenberry JD, Graciano AL, Greenwald BM, Hall MW, Han YY, Hernan LJ, Irazuzta JE, Iselin E, van der Jagt EW, Jeffries HE, Kache S, Katyal C, Kissoon NT, Kon AA, Kutko MC, MacLaren G, Maul T, Mehta R, Odetola F, Parbuoni K, Paul R, Peters MJ, Ranjit S, Reuter-Rice KE, Schnitzler EJ, Scott HF, Torres A Jr, Weingarten-Abrams J, Weiss SL, Zimmerman JJ, Zuckerman AL. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017;45(6):1061–93. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425.
42. Workman JK, Ames SG, Reeder RW, Korgenski EK, Masotti SM, Bratton SL, Larsen GY. Treatment of Pediatric Septic Shock With the Surviving Sepsis Campaign Guidelines and PICU Patient Outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(10):e451–8. doi: 10.1097/PCC.0000000000000906.
43. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, Hanson K, Nordberg V, Deike M, Kuskowski M, Carlson L, Nicolau DP, Sutherland C, Hansen GT. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):790–7. doi: 10.1093/cid/cis1021.
44. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care.* 2010;14(3):R83. doi: 10.1186/cc9008.
45. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
46. Discussion and Recommendations for the Application of Procalcitonin to the Evaluation and Management of Suspected Lower Respiratory Tract Infections and Sepsis Gaithersburg, Maryland FDA Executive Summary. Prepared for the November 10, 2016 meeting of the Microbiology Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MicrobiologyDevicesPanel/UCM528156.pdf> (Accessed 22 February 2018).



47. Russian Respiratory Society. Interregional Pediatric Respiratory Society. Federation of Pediatricians of the CIS countries. Moscow Society of Pediatricians. Community-acquired pneumonia in children. Clinical guidelines. Moscow: Original-maket; 2015. 64 p. Russian.
48. Tamayo E, Montes M, Vicente D, Pérez-Traller E. Streptococcus pyogenes pneumonia in adults: clinical presentation and molecular characterization of isolates 2006–2015. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152640. doi: 10.1371/journal.pone.0152640.
49. Herrera AL, Huber VC, Chaussee MS. The association between invasive group A streptococcal diseases and viral respiratory tract infections. *Front Microbiol*. 2016;7:342. doi: 10.3389/fmicb.2016.00342.
50. Erlichman I, Breuer O, Shoseyov D, Cohen-Cyberknoh M, Koplewitz B, Averbuch D, Erlichman M, Picard E, Kerem E. Complicated community acquired pneumonia in childhood: different types, clinical course, and outcome. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(2):247–54. doi: 10.1002/ppul.23523.
51. Birch C, Gowardman J. Streptococcus pyogenes: a forgotten cause of severe community-acquired pneumonia. *Anaesth Intensive Care*. 2000;28(1):87–90.

Invasive streptococcal group A infection in children: a review of the literature and a clinical case of the toxic shock syndrome and complicated community-acquired pneumonia in a child with lung malformation

E.R. Meskina¹ • M.K. Khadisova¹

Streptococcal group A infection (SGAI) remains an important cause of morbidity and mortality in children. In the recent years, the spread of new highly virulent strains of *Streptococcus pyogenes*, capable of producing cytolytins and pyrogenic exotoxins (superantigens) has led to an increase in the number of severe forms of diseases with high mortality rates. Invasive infection can occur as necrotizing fasciitis, myositis, sepsis, toxic shock syndrome, scarlet fever, meningitis, myocarditis, and pneumonia. A variety of symptoms in patients with tonsillitis without purulent depositions or after a blunt trauma of soft tissues, such as vomiting, diarrhea, and abdominal pain, can mimic other diseases. The toxic shock syndrome with circulatory collapse, hypotension, acute renal failure, and coagulopathy may develop rapidly and be fatal if not recognized on time or if treated inadequately. Time-sensitive combined antimicrobial therapy and adequate fluid administration, before the bacteriological results are obtained, are important components of any successful treatment. The review describes the current epidemiological situation, diagnostic criteria and treatment strategies for invasive SGAI with an emphasis on the toxic shock syndrome. We present our own observation of SGAI in a 5-year-old child with tonsillitis without

purulent depositions, with abdominal pain, typical erythematous rash with desquamation at typical time intervals, and a toxic shock syndrome and pneumonia complicated by pleuritis and pneumohydratorax. The complications and duration of pneumonia were related to lung malformation (adenomatous cystic type 1 malformation of the lungs), which was newly detected at the time of the disease. **Conclusion:** Due to global spread of SGAI, doctors should be alert to its severe manifestations.

Key words: children, invasive streptococcal group A infection, *Streptococcus pyogenes*, toxic shock syndrome, complicated community-acquired pneumonia, adenomatous cystic malformation type 1

For citation: Meskina ER, Khadisova MK. Invasive streptococcal group A infection in children: a review of the literature and a clinical case of the toxic shock syndrome and complicated community-acquired pneumonia in a child with lung malformation. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):171–83. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-171-183.

Received 14 February 2018; accepted 22 February 2018

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Elena R. Meskina – MD, PhD, Head of Children's Infectious Disease Department¹

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 121 61 72.

E-mail: meskinaelena@rambler.ru

Marima K. Khadisova – MD, PhD, Research Fellow, Children's Infectious Disease Department¹

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 264 93 30.

E-mail: murzabekova.marina.1979@mail.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation