

Носительство β -гемолитического стрептококка группы А у детей: проблема дифференциальной диагностики

Е. В. Новосад¹, С. Л. Бевза¹, Н. М. Обольская², О. В. Шамшева¹, В. В. Белименко¹

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,

²ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», Москва, Российская Федерация

Стрептококковая инфекция характеризуется многообразием проявлений от бессимптомного носительства возбудителя до манифестных форм. В последнее время помимо бактериологического метода для подтверждения стрептококковой этиологии все чаще используется экспресс-тест на β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Выделение стрептококков не всегда свидетельствует об их причастности к патологии, т.к. довольно часто человек является здоровым носителем возбудителя. На долю носительства приходится 10–28% случаев. Однако в практической деятельности врача положительные тесты на БГСА (экспресс-тест или бактериологический посев) чаще трактуются как острая стрептококковая инфекция даже у детей без каких-либо клинических проявлений острого тонзиллофарингита и, как следствие, назначается антибактериальная терапия.

Для дифференциальной диагностики требуется правильная оценка эпидемиологических и клинических данных с обязательным серологическим исследованием — определением АСЛО в парных сыворотках с интервалом 7–10 дней. Отсутствие нарастания антител говорит о носительстве.

Носители БГСА в большинстве случаев не нуждаются в антибактериальной терапии. Однако при наличии в анамнезе или риске развития ревматической лихорадки, острого постстрептококкового гломерулонефрита антибактериальная терапия необходима.

Авторами предложен алгоритм ведения пациентов с выделением БГСА из ротоглотки.

Ключевые слова: β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), БГСА-носительство, дети, *S. pyogenes*

β -hemolytic Streptococcus Group A Carrier in Children: the Problem of Differential Diagnosis

E. V. Novosad¹, S. L. Bevza¹, N. M. Obolskaya², O. V. Shamsheva¹, V. V. Belimenko¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Rehabilitation institution of the Ministry of Economic Development, Moscow, Russia

Streptococcal infection is characterized by a variety of manifestations from asymptomatic carriage of the pathogen to manifest forms. Recently, in addition to the bacteriological method for confirming streptococcal etiology, the rapid test for β -hemolytic streptococcus group A is increasingly being used. Isolation of streptococci does not always indicate their involvement in pathology, quite often a person is a healthy carrier of the pathogen. The share of carrier is 10–28% of cases. However, in the practical activities of a physician, positive tests for β -hemolytic streptococcus group A (rapid test or bacteriological culture) are often treated as acute streptococcal infection even in children without any clinical manifestations of acute tonsillopharyngitis and, as a result, antibiotic therapy is prescribed.

For differential diagnosis, a correct evaluation of epidemiological and clinical data with a mandatory serological test — the determination of ASO in paired sera with an interval of 7–10 days is required. Absence of an increase in antibodies indicates carrier.

β -hemolytic streptococcus group A carriers in most cases do not need antibiotic therapy. However, if there is a history or risk of developing rheumatic fever, acute poststreptococcal glomerulonephritis, antibiotic therapy is necessary.

The authors proposed an algorithm for managing patients with the release of β -hemolytic streptococcus group A from the oropharynx.

Keywords: β -hemolytic streptococcus group A, β -hemolytic streptococcus group A-carrier, children, *S. pyogenes*

Для цитирования: Е. В. Новосад, С. Л. Бевза, Н. М. Обольская, О. В. Шамшева, В. В. Белименко. Носительство β -гемолитического стрептококка группы А у детей: проблема дифференциальной диагностики. Детские инфекции. 2018; 17(2):52-57. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-52-57>

For citation: E.V. Novosad, S.L. Bevza, N.M. Obolskaya, O.V. Shamsheva, V.V. Belimenko. β -hemolytic streptococcus group A carrier in children: the problem of differential diagnosis. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2018; 17 (2):52-57. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-52-57>

Контактная информация: Новосад Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия, +7(499)236-25-51, novyi@yandex.ru

Ekaterina Novosad, Ph.D., Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Medical Research University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia, + 7 (499) 236-25-51, novyi@yandex.ru ORCID: orcid.org/0000-0001-9336-0969

Бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) является причиной широкого спектра инфекционных заболеваний у детей, начиная от поверхностных поражений (тонзиллофарингит, импетиго и др.) до глубоких инвазивных инфекций и токсикопосредованных заболеваний (синдром токсического шока, скарлатина). У некоторых детей стрептококковая инфекция может протекать в виде носительства без каких-либо клинических проявлений. После перенесенной стрептокок-

ковой инфекции, через 1–4 недели, у пациента могут возникнуть иммуноопосредованные осложнения, такие как острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит. В связи с этим крайне важно своевременно диагностировать БГСА-инфекцию и назначить адекватную терапию. Четко прописаны рекомендации по выбору и длительности антибактериальной терапии (АБТ) при остром тонзиллофарингите (ОТФ). Клиническая картина острого стрептококкового тонзил-

лита подробно описана как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Для определения вероятности БГСА-тонзиллита используется шкала Centor, модифицированная W.J. McIsaac.

В последнее время помимо бактериологического метода для подтверждения стрептококковой этиологии все чаще используется экспресс-тест на БГСА. Этот метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет поставить диагноз у постели больного в течение 5 минут. Однако положительные тесты на БГСА (экспресс-тест или бактериологический посев) в практической деятельности врача часто трактуются как острая стрептококковая инфекция даже у пациентов без каких-либо клинических проявлений ОТФ или у пациентов, недавно получивших курс АБТ по поводу БГСА ОТФ. И как следствие назначается АБТ, а в ряде случаев её повторный курс.

Вопросы, касающиеся носительства (определения, частоты встречаемости в разных возрастных группах, дифференциальной диагностики носительства от ОТФ, тактика ведения таких пациентов), в отечественной литературе практически не обсуждаются.

Согласно МКБ-10, носительство возбудителей других уточненных бактериальных болезней (менингококков, стафилококков, стрептококков) закодировано кодом Z22.3 (ICD-10-WHO Version 2016 Z22.3, Carrier of other specified bacterial diseases). В то же время в научной литературе отсутствует единое общепринятое определение носительства возбудителя инфекционного заболевания как явления. Чаще всего под носительством β -гемолитического стрептококка группы А подразумевают наличие возбудителя в ротоглотке ребенка при отсутствии клинических признаков острого инфекционного заболевания [1]. Часть авторов добавляет, что у таких пациентов также отсутствуют и антитела к внеклеточным антигенам БГСА (обычно антистрептолизин-О (АСЛО)). Другие авторы указывают, что при носительстве может быть повышен уровень антител [1–3]. Кроме того, существует ряд факторов, которые могут влиять на антительный ответ (например, возраст, сопутствующий диабет, раннее назначение антибактериальной терапии и т.д.).

R. Johnson с соавторами подробно описали иммунный ответ у детей на внеклеточные (экстрацеллюлярные) антигены у детей. Это исследование убедительно показывает, что нарастание титра антител к АСЛО и/или анти-ДНКазе В является наиболее надежным индикатором инфекции. Напротив, обнаружение БГСА в ротоглотке в течение нескольких недель или месяцев без клинической картины заболевания, сопровождается повышенными, но не нарастающими титрами антител. Более того, в случае носительства уровень АСЛО нередко был выше верхнего допустимого значения для детей (240 ед/мл), тогда как в случае острой БГСА инфекции титры нарастают в динамике, но часто не достигают референсных значений [1]. ВОЗ признает значимым увеличение уровня АСЛО в 1,59 раза в парных сыворотках. Для подтверждения острого тонзиллофарингита не рекомендуется серологическое подтвержде-

ние, это связано с тем, что антительный ответ на антигены возбудителя запаздывает на 10 дней.

Также, к подъемам АСЛО могут приводить помимо БГСА и другие группы стрептококков, например, С и G [2]. Кроме этого, БГСА участвует в развитии острой ревматической лихорадки, что сопровождается резким повышением АСЛО, но роль носительства стрептококка в этом процессе до конца не определена [3].

Таким образом, ориентирование на однократное исследование уровня антител у детей с выявленным БГСА в ротоглотке будет приводить к ложноположительной ассоциации БГСА с инфекцией [1].

Однако на практике взятие образцов крови у детей затруднительно из-за ряда причин: инвазивный метод, психологический стресс для ребенка, минимум двукратный забор крови.

Kuster (1965) приводит следующую классификацию видов носительства:

- 1) здоровые носители стрептококков, не имеющие клинических симптомов и антител к стрептококковым антигенам;
- 2) здоровые носители, с повышенным титром антител к стрептококковым антигенам и при отсутствии нарастания титров антител в парных сыворотках;
- 3) носители-реконвалесценты [4].

Данная классификация актуальна и в настоящее время, так как по-прежнему многие вопросы патогенеза носительства не решены.

Вопрос о распространенности носительства БГСА у детей в нашей стране практически не изучен. По данным зарубежной литературы, носительство БГСА чаще встречается среди детей школьного возраста примерно в 10–28% случаев, среди детей раннего возраста — в 1–7% случаев, в среднем во всех возрастных группах — в 12% случаев [5–7].

Долгосрочное исследование в течение 4 лет младших школьников, проведенное J. Miller, показало, что носительство БГСА у школьников продолжается в среднем от 3 до 34 недель, максимально до 127 недель. За это время у носителя может происходить смена етп генотипа БГСА, в большинстве случаев не связанная с какими-либо клиническими симптомами. При этом дети-носители БГСА оставались носителями с течением времени, в то время как другие дети никогда не становились носителями БГСА [8]. Можно предположить, что имеются какие-то специфические факторы макроорганизма, приводящие к тому, что ребенок бессимптомно колонизируется БГСА.

Патогенез носительства

Выдвинуто несколько теорий для объяснения патогенеза носительства.

1. Несмотря на то, что БГСА считается внеклеточным патогеном, в исследованиях было показано, что возбудитель способен к инвазии в респираторные эпителиальные клетки и обнаруживается внутриклеточно в эпителиальных клетках глотки [9]. Фибронектинсвязывающие белки F1 и F2 (кодируются генами PrtF1 и PrtF2)

способствуют прилипанию стрептококков к клеткам и проникновению в них. Они считаются основными стрептококковыми факторами вирулентности, которые позволяют штаммам БГСА проникать в респираторные эпителиальные клетки [10]. Элиминация возбудителя пеницилинами оказывается невозможной, что вероятно является причиной возникновения стойкого бактерионосительства БГСА [11].

2. Устойчивость БГСА к фагоцитозу обеспечивает М-белок. Также продемонстрирована антифагоцитарная способность капсулы из гиалуроновой кислоты. Стрептококковая пептидаза С5а препятствует привлечению полиморфноядерных нейтрофилов в место инфекции путем инактивации С5а — важного хемоаттрактанта системы комплемента, привлекающего в очаг клетки иммунной системы [12]. Белок Мас ингибирует функцию профессионального фагоцита путем связывания с Fc γ RIIIB (CD 16) на поверхности нейтрофилов [12, 13].

3. Использование нерациональной терапии больных стрептококковой инфекции (сульфаниламидами, тетрациклинами и в ряде случаев макролидами), а также раннее завершение приема антибиотиков, обуславливает формирование реконвалесцентного носительства у 40–60% переболевших [14, 15].

4. Многие штаммы БГСА могут продуцировать бактериальные биопленки, которые обеспечивают антибактериальную защиту [16].

5. В ротоглотке носителей находятся представители нормальной микрофлоры, синтезирующие β -лактамазы, которые защищают БГСА от пенициллинов. Повторные назначения пенициллина могут усиливать размножение этих бактерий, что затрудняет эрадикацию БГСА [16] и возможно способствует носительству.

Клинические ситуации, в которых врач может предположить носительство БГСА:

- ребенок с симптомами острой респираторной инфекции (кашель, ринорея), которому провели тест на БГСА и он оказался положительным;
- ребенок с частыми тонзиллофарингитами, у которого 3 и более раз за 12 месяцев получены положительные результаты на БГСА;
- клинически здоровый ребенок, у которого сохраняется положительный тест на БГСА после завершения антибактериальной терапии БГСА-тонзиллофарингита [6].

Наиболее сложно в практической работе различать пациентов с истинным острым БГСА-тонзиллофарингитом от пациентов с острым вирусным фарингитом на фоне носительства БГСА [17]. Отдифференцировать ОФ от носительства поможет оценка эпидемиологических данных, возраста пациента, клинических данных и дополнительно определение АСЛО.

Носители могут представлять угрозу для окружающих (хотя в меньшей степени, чем больные с острой инфекцией), обеспечивая постоянную циркуляцию стрептококка среди людей. Н.Д. Davies с соавторами показали, что носители БГСА заразны на ранних стадиях, но

уже спустя 1–2 месяца у носителей уменьшается число стрептококковых микроорганизмов в миндалинах и снижается бактериальная вирулентность [18]. Считается, что при длительном носительстве не повышается риск развития острой ревматической лихорадки и бактериальных осложнений [7].

Обследование на стрептококковую инфекцию

Согласно отечественным СП 3.1.2.3149-13, «бактериологическому обследованию на наличие возбудителя стрептококковой инфекции подлежат: больные менингитом, наружным инфекционным отитом, острым синуситом, пневмонией, инфекциями кожи и подкожной клетчатки, инфекционным миозитом, фасциитом, синдромом токсического шока, ангиной» [19].

Диагноз «стрептококковый тонзиллофарингит» подтверждается микробиологическим исследованием и/или экспресс-тестом на определение антигенов БГСА. Все отрицательные результаты экспресс-тестов подтверждают культуральными методами [19].

Экспресс-тест на основе иммунохроматографии выявляет антиген группового полисахарида стрептококка группы А в мазке из ротоглотки, его можно проводить в амбулаторных условиях. Высокая специфичность (95%) данного теста говорит о том, что часть результатов могут быть ложноотрицательными. А более низкая чувствительность (70–90%) показывает невысокую вероятность ложноположительных результатов. Поэтому при положительном результате экспресс-теста диагноз стрептококковой инфекции можно считать подтвержденным, а при отрицательном результате нельзя исключать наличие БГСА и необходимо произвести посев из ротоглотки.

Зарубежными авторами тест на БГСА обычно не рекомендуется проводить: 1) детям или взрослым с острым фарингитом и клиническими и эпидемиологическими особенностями, которые указывают на вирусную этиологию заболевания (например, кашель, ринорея, осиплость голоса, язвы в полости рта); 2) детям младше 3 лет, учитывая, что классические симптомы стрептококкового тонзиллофарингита и острая ревматическая лихорадка редки в этой возрастной группе. Только некоторым детям раннего возраста, у которых есть другие факторы риска, такие как сиблинги с БГСА-инфекцией, можно проводить тестирование [20].

При установлении повторяющихся эпизодов тонзиллофарингита может быть трудно отличить истинный БГСА-фарингит от вирусного фарингита на фоне носительства БГСА. Скорее всего большинство из этих пациентов окажутся носителями. Это можно установить, обследуя детей на БГСА в периоды отсутствия клинических симптомов, или путем набора стрептококковых изолятов, полученных во время отдельных эпизодов (в специализированной лаборатории) [17].

Ведение детей — носителей БГСА

Ребенок с повторяющимися тонзиллофарингитами также представляет трудности и в выборе тактики ведения. Есть несколько возможных объяснений повторных

Таблица 1. Схемы лечения хронических носителей БГСА (из S. Shulman et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis [20])

Table 1. Treatment regimens for chronic carriers Beta-hemolytic streptococcus group A [20]

Препарат	Дозировка	Продолжительность	Сила рекомендации Качество	Ссылка
Перорально				
Клиндамицин	20–30 мг/кг/сут в 3 приема (max = 300 мг/доза)	10 дней	сильная, высокое	Tanz R.R. et al. Clindamycin treatment of chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. J Pediatr, 1991; 119:123–8.
Пенициллин и рифампицин	Пенициллин V: 50 мг/кг/сут в 4 приема x 10 дней (max = 2000 мг/сут); Рифампицин: 20 мг/кг/сут в 1 прием x последние 4 дня лечения (max = 600 мг/сут)	10 дней	сильная, высокое	Chaudhary S. et al. Penicillin V and rifampin for the treatment of group A streptococcal pharyngitis: a randomized trial of 10 days penicillin vs 10 days penicillin with rifampin during the final 4 days of therapy. J Pediatr, 1985; 106:481–6.
Амоксициллин — клавулановая к-та	40 мг амоксициллин/кг/сут в 4 приема (max = 2000 мг амоксициллин/сут)	10 дней	сильная, высокое	McIsaac W.J. et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA, 2004; 291:1587–95.
Внутримышечно и перорально				
Бензатин пенициллин G (внутримышечно) плюс рифампицин (перорально)	Бензатин пенициллин G: 600 000 ед. для <27 кг и 1 200 000 ед. для ≥27 кг; рифампицин: 20 мг/кг/сут в 2 приема (max = 600 мг/сут)	Бензатин пенициллин G: 1 прием; рифампицин: 4 дня	сильная, высокое	Tanz R.R. et al. Penicillin plus rifampin eradicates pharyngeal carriage of group A streptococci, J Pediatr, 1985; 106:876–80.

Пенициллин V — Феноксиметилпенициллин

тонзиллофарингитов. Дети могут переносить вирусный тонзиллофарингит на фоне носительства БГСА, не соблюдать длительность назначенной антибактериальной терапии (10 дней при использовании пенициллина). Изредка возможна истинная неэффективность лечения. Показано, что ранняя антибактериальная терапия пациентов с ОТФ может подавлять антительный ответ в макроорганизме, тем самым увеличивая риск повторного тонзиллита. У пациентов, лечение которых было отсрочено на 48 часов и более, рецидивирующая инфекция встречалась в 8 раз реже. Отсрочка лечения не оправдана в большинстве случаев БГСА-тонзиллофарингита, но может быть полезной у пациентов с частыми, рецидивирующими, легкими и среднетяжелыми формами инфекции, чтобы обеспечить развитие иммунитета к инфекционному штамму без увеличения риска острой ревматической лихорадки [17].

Общество по инфекционным заболеваниям Америки в своем Руководстве по диагностике и лечению стрептококкового фарингита группы А (обновление 2012 года) не рекомендует антимикробную терапию носителям БГСА, так как вероятность распространения стрептококков на контактных лиц у них низка, и сами носители имеют очень низкий риск развития гнойных, инвазивных или иммунологически опосредованных (острая ревматическая лихорадка) осложнений.

Однако существуют особые ситуации при которых терапия носителей БГСА показана:

- 1) во время вспышек острой ревматической лихорадки, острого постстрептококкового гломерулонефрита или инвазивной БГСА-инфекции в обществе;
- 2) во время вспышки БГСА тонзиллофарингита в закрытом или частично закрытом сообществе;
- 3) при наличии семейной или персональной истории острой ревматической лихорадки;
- 4) в семье с чрезмерным беспокойством по поводу БГСА-инфекций;
- 5) когда рассматривается тонзиллэктомия только из-за носительства БГСА [20].

Американская академия педиатрии в Красной книге 2012 года к выше перечисленным ситуациям добавила также множественные («пинг-понг») эпизоды задокументированного БГСА-тонзиллофарингита в семье в течение многих недель, несмотря на соответствующую терапию...» [21].

Добиться эрадикации БГСА у носителей значительно труднее, чем у пациентов с острой стрептококковой инфекцией [22–24].

В работах зарубежных авторов было продемонстрировано, что ряд антимикробных схем эффективнее пенициллина или амоксициллина в лечении хронического носительства БГСА у детей с факторами риска (табл. 1).

В Российской Федерации рифампицин зарегистрирован для лечения всех форм туберкулеза, профилактики менингококкового менингита у контактных лиц, санации носителей *Neisseria meningitidis* и при инфекцион-

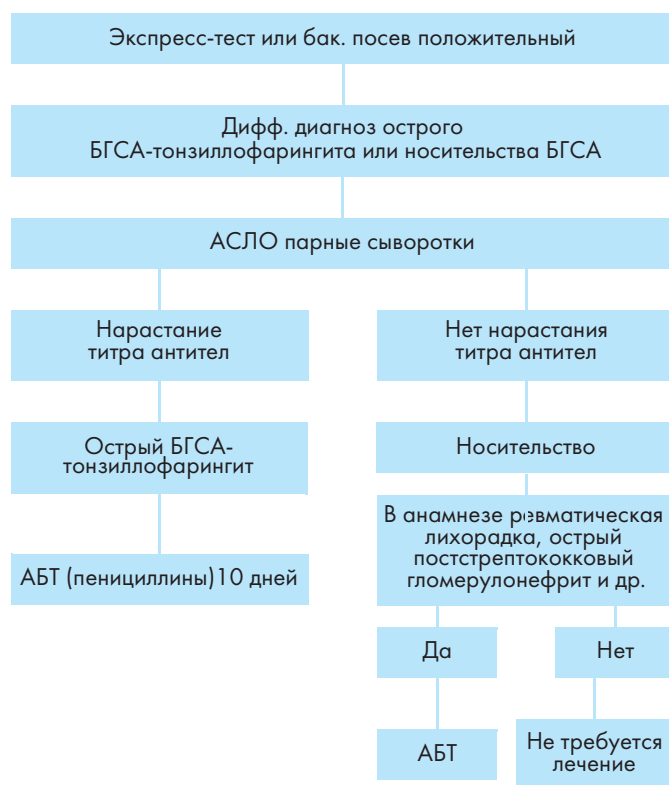


Рисунок 1. Алгоритм ведения пациентов с выделением БГСА из ротоглотки
Figure 1. Algorithm for managing patients with allocation of beta-hemolytic group A streptococcus from the oropharynx

ных заболеваний, вызванные чувствительными микроорганизмами (в случае резистентности к другим антибиотикам и в составе комбинированной противомикробной терапии). Препарат эффективен в отношении вне- и внутриклеточно расположенных микроорганизмов. Для лечения носителей БГСА рифампицин в отечественных СП и МУ не обсуждается. Однако, в особых редких ситуациях (угроза развития иммуноопосредованных осложнений), его использование, возможно, было бы оправданным.

К препарату быстро развивается устойчивость, а учитывая широкий спектр его антибактериальной активности и возможности использования в терапии туберкулеза крайне важно сохранить его как препарат резерва в условиях все более нарастающей проблемы антибактериальной резистентности.

Согласно СП 3.1.2.3149-13, всех вероятных носителей БГСА, к которым относят детей с хроническим тонзиллитом, перенесших скарлатину или ангину за последние три месяца, а также часто (2–3 и более раз в год) болеющих ангинами, фарингитами, ОРЗ необходимо санировать томицидом путем ежедневного трехкратного полоскания (или орошения) зева (после завтрака, обеда, ужина) в течение 6 дней. На одно полоскание используется 10–15 мл препарата или 5–10 мл для орошения горла [19].

Тонзиллэктомия только для того, чтобы снизить частоту тонзиллофарингитов у носителей БГСА, не рекомендуется [20].

Приводим алгоритм ведения пациентов с выделением БГСА из ротоглотки (рис. 1).

Заключение

Выделение стрептококков не всегда свидетельствует об их причастности к патологии, т.к. довольно часто человек является здоровым носителем возбудителя [14].

Носительство β -гемолитического стрептококка группы А можно рассматривать как пограничное состояние между нормой и патологией, что требует применения комплексного подхода к диагностике, включающего бактериологическое исследование и/или экспресс-диагностику и серологический мониторинг.

При наличии положительного результата бактериологического исследования или экспресс-теста необходимо дифференцировать больных с острым стрептококковым (БГСА) тонзиллофарингитом от носительства БГСА. Для этого требуется правильная оценка эпидемиологических и клинических данных с обязательным серологическим исследованием (определением АСЛО).

Однократное исследование АСЛО может привести к неправильной и тупиковой интерпретации полученных результатов и, следовательно, к ошибочному диагнозу. Необходимо определение АСЛО в парных сыворотках с интервалом 7–10 дней. Отсутствие нарастания антител говорит о носительстве.

Носители БГСА в большинстве случаев не нуждаются в антибактериальной терапии. Однако в особых случаях (например, при наличии в анамнезе или риске развития ревматической лихорадки, острого постстрептококкового гломерулонефрита) антибактериальная терапия необходима.

Литература/References:

- Johnson R., Kurlan R., Leckman J., Kaplan L. The Human Immune Response to Streptococcal Extracellular Antigens: Clinical, Diagnostic, and Potential Pathogenetic Implications. *Clin Infect Dis.* 2010; 50 (4): 481–490.
- Miller J., Stancer S., Massell B. F. A controlled study of beta hemolytic streptococcal infection in rheumatic families: I. Streptococcal disease among healthy siblings. *Am J Med.* 1958; 25 : 825–844.
- Heart Foundation of New Zealand. Group A Streptococcal Sore Throat Management Guideline. New Zealand, Auckland. 2014 Update.
- Беляков В., Ходырев А., Тотолян А. Стрептококковая инфекция. М.: Медицина, 1978:296. [Belyakov V., Hodyrev A., Totolyan A. *Streptococcal infection*. M.: Medicina, 1978:296. (In Russ.)]
- Zacharioudaki M., Galanakis E. Management of children with persistent group A streptococcal carriage. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017; 15(8): 787–795.
- Tanz R.R., Shulman S.T. Chronic Pharyngeal Carriage of Group A Streptococci. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2007; 26(2): 175–176.
- Kaplan E. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: An enigma. *J Pediatr.* 1980; 97: 337–345.
- Martin J., Green M., Barbadora K., Wald E. Group A streptococci among school-aged children: clinical characteristics and the carrier state. *Pediatrics.* 2004; 114(5): 1212–9.

9. Österlund A., Popa R., Nikkilä T., Scheynius A. et al. Intracellular Reservoir of *Streptococcus pyogenes* In Vivo: A Possible Explanation for Recurrent Pharyngotonsillitis. *Laryngoscope*. 1997; 107(5): 640–647.
10. Passali D., Lauriello M., Passali G., Passali F. et al. Group A Streptococcus and its antibiotic resistance. *Acta Otorhinolaryngol Ita*. 2007; 27: 27–32.
11. Neeman R., Keller N., Barzilai A., Korenman Z. et al. Prevalence of internalisation-associated gene, *prtF1*, among persisting group-A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers. *Lancet*. 1998; 352(9145):1974–1978.
12. Medina E., Goldmann O., Toppel A., Chhatwal G. Survival of *Streptococcus pyogenes* within Host Phagocytic Cells: A Pathogenic Mechanism for Persistence and Systemic Invasion. *J Infect Dis*. 2003; 187(4): 597–603.
13. Lei B., DeLeo F.R., Hoe N.P., Graham M.R. et al. Evasion of human innate and acquired immunity by a bacterial homolog of CD11b that inhibits opsonophagocytosis. *Nature Medicine*. 2001; 7(12): 1298–305.
14. Эпидемиологический надзор и профилактика стрептококковой (группы А) инфекции. МУ 3.1.1885-04; 04.03.2004. [Epidemiological surveillance and prevention of streptococcal (group A) infection. Methodical instructions. 3.1.1885-04; 04.03.2004. (In Russ.)]
15. Spinaci C., Magi G., Zampaloni C., Vitali L. A. et al. Genetic diversity of cell-invasive erythromycin-resistant and -susceptible group A streptococci determined by analysis of the RD2 region of the *prtF1* gene. *J. Clin. Microbiol*. 2004; 42: 639–644.
16. DeMuri G., Wald E. The Group A Streptococcal Carrier State Reviewed: Still an Enigma. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2014; 3(4): 336–342.
17. Pichichero M. Treatment and prevention of streptococcal tonsillopharyngitis (updated: Feb 16, 2017) / [Электронный ресурс] / URL: <https://ru.scribd.com/document/343345831/Treatment-and-Prevention-of-Streptococcal-Tonsillopharyngitis-UpToDate>.
18. Davies D.H., McGeer A., Schwartz B. и et. al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *N Engl J Med*. 1996; 335: 547.
19. Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.1.2.3149-13; 18.12. 2013. [Prevention of streptococcal (group A) infection. Sanitary-epidemiological rules. 3.1.2.3149-13; 18.12. 2013. (In Russ.)]
20. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(10): e86–e102. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>
21. Pickering L., Baker, Kimberlin D., Long S. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases — American Academy of Pediatrics (AAP), 2012:1058.
22. Gerber M., Tanz R., Kabat W., Bell G.L., et al. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics*. 1999; 104: 911.
23. Kaplan E., Gastanaduy A., Huwe B. The role of the carrier in treatment failures after antibiotic for group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Lab Clin Med*. 1981; 98: 326.
24. Shulman S., Gerber M., Tanz R., Markowitz M. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13(1):1–7.

Информация о соавторах:

Бевза Светлана Леонидовна, к.м.н., ст. лаборант кафедры инфекционных болезней у детей, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия, +7(499)236-25-51

Svetlana Bevza, PhD, main laboratory assistant of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia, +7 (499) 236-25-51

Обольская Наталья Михайловна, к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России, nm.obolskaya@medmer.ru

Natalia Obolskaya, PhD, deputy chief medical officer, Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Economic Development of Russia, nm.obolskaya@medmer.ru

Шамшева Ольга Васильевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия, +7(499)236-25-51, ch-infection@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0002-6033-6695

Olga Shamsheva, MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Medical Research University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia, +7 (499) 236-25-51, ch-infection@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0002-6033-6695

Белименко Владислав Валерьевич, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории протозоологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия, vlad_belimenko@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0001-8871-7863

Vladislav Belimenko, Ph.D., leading research assistant of the laboratory of protozoology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia, vlad_belimenko@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0001-8871-7863