

Клиническая эффективность скринингового подхода к дифференцированному назначению антибактериальной терапии детям с острым тонзиллофарингитом

Ольга Ивановна Пикуза¹, Альфия Мидхатовна Закирова^{1*},
Татьяна Борисовна Мороз²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Центральная городская клиническая больница №18,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Оценить эффективность скринингового подхода путём назначения стрептотеста для верификации этиологической причины тонзиллофарингита у детей.

Методы. Под наблюдением находилось 67 пациентов в возрасте от 7 до 11 лет с рекуррентными респираторными инфекциями в анамнезе. Частота острых респираторных заболеваний варьировала от 8 до 12 раз на протяжении года, предшествовавшего обследованию. Основную группу составили 36 детей, у которых был тонзиллофарингит с проявлениями выраженного воспаления миндалин и налётом на миндалинах. В группу контроля был включён 31 пациент с острым тонзиллофарингитом при наличии воспалительных изменений на миндалинах и отсутствии налёта. Группы наблюдения и контроля были сопоставимы и не имели статистически значимых различий по полу и возрасту. Всем пациентам проведено общепринятое клиничко-лабораторное-инструментальное обследование. Наряду с культуральным исследованием спектр специального обследования включал проведение экспресс-теста (Dextra Pharm, Франция) на наличие β-гемолитического стрептококка группы А.

Результаты. Всем детям проведено этиологическое обследование. У 71,64% детей было подтверждено наличие вирусного антигена, в 27,49% случаев в группе контроля и в 30,72% случаев в основной группе были выявлены положительные результаты на β-гемолитический стрептококк группы А с учётом требований к оценке данной реакции. В группе контроля была обнаружена прямая достоверная связь между выявлением вирусной инфекции и отрицательными результатами проведённого стрептотеста ($r=0,86$; $p=0,03$), а в основной группе с подтверждённым наличием β-гемолитического стрептококка группы А отмечена положительная корреляция как с С-реактивным белком ($r=0,78$; $p=0,04$), так и с маркерами воспаления в общем анализе крови. В 7,46% случаев зарегистрировано сочетание положительного свечения вирусных антигенов по результатам иммунофлюоресценции и позитивного иммуноферментного анализа на β-гемолитический стрептококк группы А. Приведены клинические примеры, обосновывающие целесообразность практического применения экспресс-теста с целью быстрого получения диагностической информации.

Вывод. Дифференцированная этиологическая диагностика острого тонзиллофарингита крайне затруднительна на основании клинической симптоматики и уровня маркеров бактериального воспаления, поэтому обоснованием для назначения антибиотикотерапии должны быть лабораторные критерии; в настоящее время наиболее доступен стрептотест для выявления β-гемолитического стрептококка группы А, позволяющий в течение нескольких минут определить или опровергнуть наличие β-гемолитического стрептококка, а следовательно, правильно назначить пациентам антибактериальные препараты.

Ключевые слова: дети, стрептотест, острый тонзиллофарингит.

Для цитирования: Пикуза О.И., Закирова А.М., Мороз Т.Б. Клиническая эффективность скринингового подхода к дифференцированному назначению антибактериальной терапии детям с острым тонзиллофарингитом. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (6): 805–811. DOI: 10.17816/KMJ2020-805.

Clinical efficacy of a screening approach to the differentiated prescription of antibiotic therapy in children with acute tonsillopharyngitis

O.I. Pikuza¹, A.M. Zakirova¹, T.B. Moroz²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Central Clinical Hospital №18, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To assess the effectiveness of the screening approach by prescribing a streptotest to verify the etiological cause of tonsillopharyngitis in children.

Methods. We observed 67 patients aged 7 to 11 with a history of recurrent respiratory infections. The incidence of acute respiratory infections varied from 8 to 12 times during the year preceding the examination. The main group consisted of 36 children who had tonsillopharyngitis with severe inflammation of the tonsils and plaque on the tonsils. The control group included 31 patients with acute tonsillopharyngitis with inflammatory changes in the tonsils and the absence of plaque. The observation and control groups were comparable and did not have statistically significant differences in gender and age. All patients underwent a common clinical, laboratory, and instrumental examination. Along with microbial culture, the special examinations included an express test (Dectra Pharm, France) for the presence of group A β -hemolytic streptococcus.

Results. All children underwent an etiological examination. The presence of a viral antigen was confirmed in 71.64% of children. 27.49% of patients in the control group and 30.72% of patients in the main group had positive results of the express test for group A β -hemolytic streptococcus, taking into account the requirements for assessing this reaction. It was revealed a reliable direct relationship between the detected viral infection and the negative results of the streptotest test ($r=0.86$; $p=0.03$) for the control group, and a positive correlation of the confirmed presence of group A β -hemolytic streptococcus in the main group as with both C-reactive protein ($r=0.78$; $p=0.04$) and with inflammatory markers in the general blood test. A combination of positive fluorescence of viral antigens based on the results of immunofluorescence and a positive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for group A β -hemolytic streptococcus was recorded in 7.46% of all patients. Clinical examples are given the justification of practical implementation of the express test for the quick diagnostic information.

Conclusion. Differentiated etiological diagnosis of acute tonsillopharyngitis based on clinical symptoms and the levels of markers of bacterial inflammation is extremely difficult therefore laboratory criteria should be the justification for prescribing antibiotic therapy; currently, the most accessible is the streptotest for the detection of group A β -hemolytic streptococcus, which allows confirming or denying the presence of group A β -hemolytic streptococcus within a few minutes, which means that it is correct to prescribe antibacterial drugs to patients.

Keywords: children, streptotest, acute tonsillopharyngitis.

For citation: Pikuza O.I., Zakirova A.M., Moroz T.B. Clinical efficacy of a screening approach to the differentiated prescription of antibiotic therapy in children with acute tonsillopharyngitis. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (6): 805–811. DOI: 10.17816/KMJ2020-805.

Актуальность. В структуре заболеваемости детей инфекционная патология органов дыхания занимает одно из ведущих мест, её удельный вес достигает 68–72% [1,2]. Инфекции верхних дыхательных путей, в частности острый тонзиллофарингит (ОТФ), бывают наиболее распространённой причиной визита пациента к педиатру. Считают, что этиологическим фактором ОТФ у детей становится β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), встречающийся в 30–40% случаев, а также вирусы в 60–80% [3,4].

Клиническая картина ОТФ, независимо от этиологического фактора, представлена следующими основными симптомами: повышением температуры тела выше 38,3 °С, болью в горле, изменениями в слизистой оболочке глотки, лимфаденитом, нарушением аппетита, возмож-

но возникновение затруднённого дыхания или глотания, а также временная потеря голоса [5].

Причины боли в горле зависят от возраста ребёнка, сезона и климата. Наиболее частым симптомом при ОТФ у детей бывает симптом интоксикации. Температура тела при ОТФ не коррелирует с этиологическим фактором и присутствует как при бактериальном, так и при вирусном варианте [6]. Кроме того, такие клинические признаки, как лихорадка и налёт на миндалинах, одинаково часто встречаются как при бактериальных, так и при вирусных формах тонзиллита, что существенно затрудняет диагностику [7]. В то же время бактерии опасны вызываемыми осложнениями: гнойными (глочные абсцессы различной локализации, гнойные лимфадениты) и системными (острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый

реактивный артрит, синдром стрептококкового токсического шока, синдром PANDAS¹, острый постстрептококковый гломерулонефрит) [8].

Всё вышесказанное диктует необходимость поиска новых подходов для дифференциации этиологической причины ОТФ, а следовательно, для назначения антибиотиков по показаниям [9]. Частота необоснованного применения антибактериальных препаратов при острых респираторных заболеваниях в России составляет около 70%. По данным Всемирной организации здравоохранения, до 75% антимикробных средств в мире используют нерационально [10].

Руководством к действию практикующих врачей на современном этапе служит Международная классификация болезней 10-го пересмотра, которая рационально подразделяет острые тонзиллиты и фарингиты на стрептококковые и нестрептококковые. По этой причине для постановки диагноза врачу необходимо выяснить этиологию заболевания. Как известно, каждый пятый пациент с ОТФ бывает носителем серьёзного бактериального возбудителя БГСА, что считают абсолютным показанием к антибиотикотерапии [11]. Только эрадикация стрептококка в комплексной терапии ОТФ позволяет избежать хронизации процесса, развития осложнений и фатальных исходов, а также формирования резистентности [12].

С целью дифференциации ОТФ вирусной природы от стрептококкового ОТФ по клиническим признакам в некоторых руководствах предложено использование шкал Сентора и МакАйзека [13, 14], которые позволяют определить вероятность стрептококковой этиологии ОТФ. Следует отметить, что предсказательная сила клинических шкал недостаточно высока: так, при максимальной оценке по шкале МакАйзека вероятность составляет чуть более 50%, в связи с чем даже при наличии у пациента наибольшего числа баллов нельзя с уверенностью поставить диагноз стрептококкового ОТФ. По мнению экспертов Общества инфекционных болезней США, применение шкал и алгоритмов для выделения пациентов с вероятной стрептококковой этиологией ОТФ приводит к неоправданно широкому назначению антибактериальных препаратов [8]. Для установления стрептококковой этиологии заболевания и решения вопроса о показаниях к системной антибиотикотерапии необходима лабораторная диагностика.

«Золотым стандартом» этиологической диагностики БГСА-инфекции служит культуральное исследование мазков из ротоглотки [15, 16].

Чувствительность этого метода составляет 90–95% при правильном соблюдении всех условий забора биоматериала с миндалин и задней стенки глотки, транспортировки и инкубации. Однако сложность забора и сохранность материала, а также раннее применение антибиотиков при ОТФ резко снижают вероятность высева стрептококка и ограничивают применение данного метода в медицине.

Принимая во внимание трудности проведения культурального исследования, а также его достаточно высокую стоимость, широкую известность приобрели экспресс-тесты для выявления БГСА. На сегодняшний день чувствительность экспресс-тестов достигла 95%, а специфичность — почти 100%. В настоящее время данный факт не требует контрольного бактериологического исследования [17].

Главное преимущество тестов для экспресс-диагностики состоит в скорости получения результатов. А их компактность и простота выполнения позволяют выявить этиологию тонзиллита уже на приёме у врача или непосредственно у постели пациента. Это выгодно не только для самого пациента, которому в течение нескольких минут будет поставлен точный диагноз и назначена обоснованная антибиотикотерапия или только симптоматическая терапия, но также и для имиджа врача.

В России до недавнего времени практически не использовали методы экспресс-диагностики, тогда как за рубежом их применяют на протяжении многих лет. Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств, FDA (от англ. Food and Drug Administration) рекомендует использовать экспресс-тест на амбулаторном приёме для диагностики стрептококковой инфекции [18]. Министерство здравоохранения Франции с 2002 г. включило применение экспресс-теста в программу по борьбе с антибиотикорезистентностью, после чего использование антибиотиков снизилось на 50%.

Один из зарегистрированных в РФ экспресс-тестов — стрептотест. Диагностическая система стрептотеста компактна, проста в использовании и содержит всё необходимое для проведения анализа. Её применение позволяет быстро подтвердить или исключить стрептококковую этиологию заболевания. В результате

¹PANDAS (от англ. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) — детские аутоиммунные нервно-психические расстройства, ассоциированные со стрептококковыми инфекциями.

Таблица 1. Распределение исследуемых пациентов по полу и возрасту

Группа	Пол		Возраст, годы	
	мальчики	девочки	7–9	10–11
Основная группа, n=36	17 (47,23%)*	19 (52,77%)*	21 (58,34%)*	15 (41,66%)*
Группа контроля, n=31	16 (51,62%)	15 (48,38%)	17 (54,84%)	14 (45,16%)

Примечание: * $p > 0,05$ по отношению к контролю.

врач получает возможность сделать своевременный рациональный выбор терапии ОТФ.

В 2007 г. ведущими специалистами — педиатрами, оториноларингологами, инфекционистами и клиническими фармакологами — в России был разработан алгоритм диагностики ОТФ у детей, предусматривающий использование экспресс-тестов [19]. Применение системной антибактериальной терапии при ОТФ абсолютно показано при выявлении БГСА, а также при обнаружении других бактериальных агентов.

Ниже приводим собственный опыт применения стрептотеста (Dectra Pharm, Франция) в диагностике БГСА при ОТФ у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями.

Цель. Оценить эффективность скринингового подхода путём назначения стрептотеста для верификации этиологии тонзиллофарингита у детей.

Материал и методы исследования. Работа выполнена на базе пульмонологического отделения детского стационара ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница №18» г. Казани и Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет». Скрининговый подход в отношении БГСА входит в стандарт обследования ребёнка с тонзиллофарингитом.

Под наблюдением находилось 67 пациентов в возрасте от 7 до 11 лет с рекуррентными респираторными инфекциями в анамнезе. Частота острых респираторных заболеваний варьировала от 8 до 12 раз на протяжении года, предшествовавшего обследованию. Основную группу составили 36 детей, у которых был ОТФ с проявлениями выраженного воспаления и налётом на миндалинах, отёчностью, яркой гиперемией. В группу контроля был включён 31 пациент с ОТФ при наличии гиперемии и отсутствии налёта (табл. 1).

Все пациенты прошли тщательное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, которое включало оценку соматического статуса, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование с целью выявления вероятности поражения мочевыделительной

системы, а также электрокардиографию, а в отдельных случаях и холтеровское мониторирование для определения органического поражения сердечно-сосудистой системы.

Наряду с культуральным исследованием спектр специального обследования включал проведение экспресс-теста на наличие БГСА.

Суть метода и проведение. С помощью языкодержателя придавить язык, чтобы на специальный тампон не попала слюна. Взять мазок с миндалин, зева и всех воспалённых, язвенных или экссудативных зон. Рекомендовано проводить тест сразу же после взятия мазка. Если его невозможно осуществить сразу, образцы мазка можно хранить в течение 4 ч при комнатной температуре (15–30 °С) в сухом, стерильном и герметично закрытом контейнере или в течение 24 ч в холодильнике (2–8 °С). Если одновременно необходимо протестировать ещё одну культуру, следует воспользоваться новым тампоном.

Непосредственно перед проведением теста достать тест-полоску из пакетика. Налить 4 капли экстрагирующего реагента А розового цвета в экстракционную пробирку и добавить туда 4 капли бесцветного экстрагирующего реагента В. Слегка взболтать пробирку, чтобы перемешать два раствора. Смесь меняет цвет с розового на бесцветный. Опустить тампон в пробирку. Около 10 раз провернуть тампон в экстрагирующем растворе. Оставить его на 1 мин. Отжать тампон о стенки пробирки, чтобы удалить всю лишнюю жидкость. Выбросить тампон. Опустить тест-полоску в экстракционную пробирку так, чтобы стрелки были направлены к экстрагирующему раствору. Оставить тест-полоску в пробирке. По истечении 5 мин можно считывать результат.

Если концентрация возбудителя инфекции высока, то положительный результат может проявиться в первую же минуту. Тем не менее, чтобы удостовериться в отрицательном результате, необходимо подождать 5 мин. Не принимать во внимание результат, полученный по истечении 10 мин. Положительным считают результат, когда в контрольной и тестовой зонах отображаются две цветные полосы пурпурного цвета. Отрицательный результат регистрируют в том

случае, когда в контрольной зоне отображается только одна пурпурная полоса. Если в контрольной и тестовой зонах не проявилось ни одной полосы, значит анализ выполнен неправильно. В этом случае необходимо повторить процедуру.

Этиологию заболевания устанавливали в лабораториях Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева иммунофлюоресцентным методом обнаружения вирусных антигенов в эпителии носовых ходов с помощью препаратов стандартных флюоресцирующих антител, полученных в ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов» при Научно-исследовательском институте гриппа им. А.А. Смородинцева, и серологически в реакции связывания компонента, реакции торможения геммагглютинации, реакции непрямой геммагглютинации и иммуноферментном анализе. Использовали флюоресцирующие иммуноглобулины к вирусам гриппа А2 и В, парагриппа, респираторно-синцитиальному, рино- и аденовирусам, *Mycoplasma pneumoniae*.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel 2010: обработка вариационного ряда с вычислением средних арифметических величин, ошибки средней, показателей достоверности различий по критерию Стьюдента. Для вычисления степени взаимосвязи между вычисляемыми показателями определяли коэффициент корреляции Пирсона. Наряду с этим для большей объективизации полученных результатов широко применяли индивидуальный анализ цифровых данных, выражающийся в процентном соотношении.

Результаты и обсуждение. Всем детям проведено этиологическое обследование. У 71,64% детей было подтверждено наличие вирусного антигена, в том числе аденовирусного — у 24,46%, респираторно-синцитиального — у 28,14%, парагриппозного у 7,53%, риновирусного — у 11,51%, сочетанные вирусные антигены зарегистрированы у 13,43% детей (табл.2).

Наряду с верификацией вирусных агентов все дети были обследованы на присутствие БГСА с помощью стрептотеста на этапе первичного осмотра в приёмном покое в 1-е сутки поступления в стационар. В 58,21% случаев в обеих группах были выявлены положительные результаты теста на БГСА с учётом требований к оценке данной реакции.

Примечательно, что в группе контроля при проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная связь между диагностированной вирусной инфекцией и отрицательными

Таблица 2. Распределение пациентов по этиологическому фактору

Этиологический агент	Основная группа	Группа контроля
Аденовирусный	24,14%*	24,78%
Респираторно-синцитиальный	27,26%*	29,03%
Парагриппозный	7,34%*	7,69%
Риновирусный	12,04%*	11,12%
Сочетанные вирусные антигены	13,68%*	13,22%
БГСА	30,72%*	27,49%
Аденовирусный и БГСА	7,89%*	7,27%

Примечание: * $p > 0,05$ по отношению к контролю; БГСА — β -гемолитический стрептококк группы А.

Таблица 3. Сравнительный анализ между показателями С-реактивного белка (СРБ) и воспалительными сдвигами в общем анализе крови (ОАК) при подтверждённом наличии β -гемолитического стрептококка группы А

Параметр СРБ/ОАК	Основная группа	Группа контроля
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	$r=0,82$	$p=0,034$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$r=0,68$	$p=0,046$
Палочкоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	$r=0,77$	$p=0,025$
Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	$r=0,73$	$p=0,042$

ми результатами стрептотеста ($r=0,86$; $p=0,03$). Следует отметить, достоверную прямую корреляционную связь между показателями С-реактивного белка и воспалительными сдвигами в общем анализе крови при подтверждённом наличии БГСА ($r=0,78$; $p=0,04$) (табл. 3).

В 7,46% случаев зарегистрировано сочетание как положительного свечения по результатам иммунофлюоресценции, так и БГСА-носительства в обеих группах (7,38% в основной группе и 7,53% в группе контроля). Причём чаще всего было сочетание аденовируса с БГСА. Таким образом, врач уже на этапе приёма пациента определял точные показания к назначению антибиотикотерапии в каждом конкретном случае. Это тем более важно в условиях работы стационаров по медико-экономическим стандартам, с одной стороны, и с целью снижения антибактериальной нагрузки на ребёнка — с другой стороны.

Далее приводим клинический случай, позволяющий наглядно оценить преимущества

стрептотеста для диагностики различных форм ОТФ.

Клинический пример необходимости проведения экспресс-диагностики по месту жительства с целью обоснованности раннего старта антибиотикотерапии и нецелесообразности госпитализации. Пациент N. 14 лет госпитализирован в отделение на 6-й день заболевания с жалобами на лихорадку до 38,9 °С, боль в горле при глотании. Амбулаторно принимал жаропонижающие препараты. Объективно при поступлении: гиперемия зева, увеличение небных миндалин до II степени, белые наложения на миндалинах, увеличение лимфатических узлов шейной группы.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови лейкоциты $14,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $9,4 \times 10^9/\text{л}$, моноциты 8%, скорость оседания эритроцитов 34 мм/ч, С-реактивный белок 28,7 мг/л, прокальцитонин 0,63 нг/мл, антистрептолизин-О 122 МЕ/мл. Стрептотест положительный. Культуральное исследование выявило обильный рост *S. pyogenes*. Назначенная системная антибактериальная терапия способствовала купированию лихорадки уже на 1-е сутки лечения.

Опыт собственных исследований и приведенный клинический пример показывают сопоставимые результаты в показателях культурального метода и стрептотеста. На сегодняшний день чувствительность «золотого стандарта» 90–95% при соблюдении всех условий забора биоматериала с миндалин и задней стенки глотки, транспортировки и инкубации. Что касается стрептотеста, то его чувствительность идентична и составляет 95%, а специфичность 100% [20], что является одним из главных его преимуществ, наряду со скоростью получения результатов. Это обосновывает высокую достоверность результатов, исключает необходимость проведения контрольного бактериологического исследования, что согласуется с данными литературы [20].

Таким образом, стрептотест, будучи высокочувствительным и точным методом определения БГСА, может по нашим наблюдениям быть широко применяемым при ОТФ у детей как альтернатива классическому культуральному исследованию в условиях амбулаторно-поликлинической сети.

ВЫВОДЫ

1. Дифференцированная этиологическая диагностика острых тонзиллофарингитов у детей крайне затруднительна на основании клинической симптоматики и уровня маркеров бактери-

ального воспаления, поэтому для определения показаний к антибиотикотерапии следует применять лабораторные критерии.

2. В связи со сложностями выполнения культурального исследования материала с небных миндалин в настоящее время наиболее доступным методом служит стрептотест для выявления β -гемолитического стрептококка группы А, позволяющий в течение нескольких минут определить или опровергнуть наличие β -гемолитического стрептококка, а следовательно, правильно назначить пациентам антибактериальные препараты.

Участие авторов. О.И.П. отвечала за анализ результатов и их интерпретацию; А.М.З. и Т.Б.М. проводили исследования, отвечали за сбор результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Сулейманова З.Я. и др. Каскад метаболических нарушений при патологии органов дыхания у детей. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2017; 10 (3): 56–60. [Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Suleymanova Z.Ya. et al. Cascade of metabolic disorders in respiratory organ disorders in children. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2017; 10 (3): 56–60. (In Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).56-60.
2. Холодова И.Н., Сырьева Т.Н., Холодов Д.И. Профилактика и лечение ОРВИ — комплексный подход. *Мед. совет.* 2019; (2): 61–67. [Kholodova I.N., Svirieva T.N., Kholodov D.I. An integrated approach to the prevention and treatment of ARI. *Meditinskiy sovet.* 2019; (2): 61–67. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-61-67.
3. Карнеева О.В., Дайхес Н.А., Поляков Д.П. Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов. *РМЖ.* 2015; (6): 307–310. [Karneeva O.V., Daikhes N.A., Polyakov D.P. Diagnostic and treatment protocols for acute tonsillopharyngitis. *Russian Medical Journal.* 2015; (6): 307–310. (In Russ.)]
4. Полякова А.С., Таточенко В.К. Новое в лечении острых тонзиллитов у детей. *РМЖ. Мед. обозрение.* 2014; (18): 1339–1345. [Polyakova A.S., Tatochenko V.K. New in the treatment of acute tonsillitis in children. *Russian Medical Review.* 2014; (18): 1339–1345. (In Russ.)]
5. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Куликова Е.В. Острый тонзиллит в практике врача-педиатра. *Мед. совет.* 2019; (2): 113–119. [Zaitseva S.V., Zastrozhina A.K., Kulikova E.V. Acute tonsillitis in a pediatrician's practice. *Meditinskiy sovet.* 2019; (2): 113–119. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-113-119.
6. Дондурей Е.А., Образцова Е.В., Семилетко Ю.С. и др. Противовирусная терапия ОРВИ у детей в современной клинической практике. *Мед. совет.* 2019; (2): 183–187. [Dondurey E.A., Obratsova E.V., Semiletko Yu.S. et al. ARVI antiviral therapy in children in modern

clinical practice. *Meditsinskiy sovet*. 2019; (2): 183–187. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-183-187.

7. Поляков Д.П. Современные аспекты диагностики острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2013; 12 (3): 46–51. [Polyakov D.P. Current aspects of acute streptococcal tonsillopharyngitis diagnostics in children. *Current Pediatrics*. 2013; 12 (3): 46–51. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v12i3.680.

8. Промыслова Е.А., Селимзянова Л.Р., Вишнева Е.А. Диагностика и терапия острого стрептококкового тонзиллофарингита: современные рекомендации. *Педиатрич. фармакол.* 2013; 10 (6): 10–14. [Promyslova E.A., Selimzyanova L.R., Vishnyova E.A. Diagnostics and therapy of acute streptococcal tonsillopharyngitis: modern recommendations. *Pediatric pharmacology*. 2013; 10 (6): 10–14. (In Russ.)]

9. Крюков А.И., Ивойлов А.И., Кулагина М.И. и др. Острый тонзиллит у детей: диагностика, прогностическое значение, современное лечение. *Мед. совет*. 2015; (3): 56–59. [Kryukov A.I., Ivoylov A.Y., Kulagina M.I. Acute tonsillitis in children: diagnosis, predictive value, treatment. *Meditsinskiy sovet*. 2015; (3): 56–59. (In Russ.)]

10. Яковлев С.В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике. *Антибиотики и химиотерап.* 2019; 64 (3–4): 48–58. [Yakovlev S.V. New concept of rational use of antibiotics in outpatient practice. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019; 64 (3–4): 48–58. (In Russ.)] DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100017.

11. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. М.: Перо. 2018; 156 с. [Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii stacionarnoy meditsinskoy pomoshchi. (SCAT (Antimicrobial Therapy Control Strategy) for inpatient care. Russian Clinical Recommendations.) Ed. by S.V. Yakovleva, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko. M.: Perot. 2018; 156 p. (In Russ.)]

12. Voccazzi A., Garotta M., Pontari S. et al. Streptococcal tonsillopharyngitis: clinical vs. Microbiological diagnosis. *Infez. Med.* 2011; 19 (2): 100–105. PMID: 21753249.

13. Centor R.M., Witherspoon J.M., Dalton H.P. et al. The diagnosis of step throat in adults in the emergency room. *Med. Decis. Making*. 1981; 1: 239–246. DOI: 10.1177/0272989X8100100304.

14. McIsaac W.J., White D., Tannenbaum D. et al. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Can. Med. Assoc. J.* 1998; 158: 75–83. PMID: 9475915.

15. Van Driel M.L., de Sutter A.I., Kaber N. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (4): CD004406. DOI: 10.1002/14651858.CD004406.pub3.

16. Куличенко Т.В., Патрушева Ю.С., Редина А.А., Лазарева М.А. Современная диагностика и лечение острого стрептококкового фарингита и тонзиллита у детей и взрослых. *Педиатрич. фармакол.* 2013; 10 (3): 38–44. [Kulichenko T.V., Patrusheva U.S., Redina A.A., Lazareva M.A. Modern diagnostics and treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children and adults. *Pediatric pharmacology*. 2013; 10 (3): 38–44. (In Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v10i3.696.

17. Дарманян А.С. Практическое применение современных методов диагностики стрептококковой инфекции в стационаре. *Педиатрич. фармакол.* 2013; 10 (5): 97–100. [Darmanyan A.S. Practical application of modern methods of inpatient streptococcal infection diagnostics. *Pediatric pharmacology*. 2013; 10 (5): 97–100. (In Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v10i5.832.

18. Андреева И.В., Стецюк О.У., Азовскова О.В. и др. Терапия острого тонзиллофарингита: современные рекомендации и российские особенности. *Клин. микробиол. и антимикробн. химиотерап.* 2013; 15 (3): 198–211. [Andreeva I.V., Stetsiouk O.U., Azovskova O.V. et al. Treatment of acute tonsillitis/pharyngitis: Current guidelines and Russian local situation. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2013; 15 (3): 198–211. (In Russ.)]

19. Баранов А.А., Богомильский М.Р., Волков И.К. и др. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Практические рекомендации. *Клин. микробиол. и антимикробн. химиотерап.* 2007; 9 (3): 200–210. [Baranov A.A., Bogomilsky M.R., Volkov I.K. et al. The use of antibiotics in children in outpatient practice. Practical advice. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2007; 9 (3): 200–210. (In Russ.)]

20. Дарманян А.С. Практическое применение современных методов диагностики стрептококковой инфекции в стационаре. *Педиатрич. фармакол.* 2013; 10 (5): 97–100. [Darmanyan A.S. Practical application of modern methods of inpatient streptococcal infection diagnostics. *Pediatric pharmacology*. 2013; 10 (5): 97–100. (In Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v10i5.832.