

УДК 616.321/.322-002.2-07-08-039.76-053.2

О.К. Колоскова¹, А.Л. Косаковський², І.Б. Горбатюк¹, С.І. Тарнавська¹

Оптимізація лікування гострого тонзилофарингіту в дитячому віці

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 105-115. doi 10.15574/SP.2022.128.105

For citation: Koloskova OK, Kosakovskiy AL, Horbatiuk IB, Tarnavska SI. (2022). Optimization of the treatment of acute tonsillopharyngitis in childhood. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 105-115. doi 10.15574/SP.2022.128.105.

Гострий тонзилофарингіт (ГТФ) у дітей є актуальною і до кінця не вирішеною проблемою, яка має міждисциплінарне значення, що потребує оптимізації діагностики та лікування для поліпшення прогнозу захворювання та якості життя дітей.

Мета — оптимізувати тактику лікування дітей, хворих на ГТФ, шляхом доповнення комплексу терапії препаратами протизапальної та імуномодулювальної дії з оцінкою клінічних та імунологічних маркерів ефективності запропонованого лікування.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебувала 51 госпіталізована дитина з клінічним діагнозом ГТФ. Усім дітям проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження із визначенням у сироватці крові С-реактивного білка (СРБ) на момент госпіталізації до стаціонару, а на 7-му добу лікування оцінено сироваткову концентрацію інтерлейкіну (ІЛ) -4, -6, -8, фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) та інтерферону- γ (γ -ІФН) як маркерів ефективності терапії.

Випадковим методом поділено хворих на дві клінічні групи: I групу сформували 28 пацієнтів (середній вік — $8,0 \pm 0,9$ року, частка хлопчиків — $53,5 \pm 6,1\%$), хворих на ГТФ, які в комплексній терапії отримували комбінацію стандартизованого екстракту *Pelargonium sidoides* EPs® 7630 (Умкалор) і комплексного гомеопатичного препарату Тонзилотрен у вікових дозах згідно з інструкцією до препаратів. Решта 23 дитини сформували другу (II) клінічну групу з ГТФ (середній вік — $8,7 \pm 1,0$ року ($p > 0,05$)), частка хлопчиків — $56,5 \pm 8,3\%$ ($p > 0,05$), які в аналогічній комплексній терапії не отримували наведеної комбінації і виступали групою порівняння. За основними клінічними характеристиками групи були зіставлювані.

Результати. Отримано достовірно кращі результати лікування хворих на ГТФ дітей у I групі пацієнтів (комбінація препаратів Умкалор та Тонзилотрен) у комплексній терапії, доведені наявністю статистично достовірних шансів легшого клінічного перебігу захворювання на 3-тю добу лікування (оцінка тяжкості ГТФ — < 26 балів): атрибутивний ризик — $59,8\%$, відносний ризик — $2,8$ (95% ДІ: $1,1-7,2$), співвідношення шансів — $25,6$ ($9,0-72,6$).

Ефективність запропонованої терапії підтверджено на 7-му добу лікування вірогідно нижчим вмістом у сироватці крові прозапальних маркерів ІЛ-8 ($15,2 \pm 5,4$ проти $37,6 \pm 7,6$ пг/мл) та γ -ІФН ($21,8 \pm 2,3$ пг/мл проти $30,0 \pm 1,2$ пг/мл) порівняно зі стандартним лікуванням, а також удвічі меншою концентрацією ФНП- α ($2,1 \pm 0,5$ пг/мл проти $4,5 \pm 2,5$ пг/мл). Застосування комбінації препаратів Умкалор та Тонзилотрен супроводжувалося статистично вірогідним зниженням ризику збереження високої сироваткової концентрації прозапальних цитокінів (СРБ $> 10,0$ мг/л, γ -ІФН та ІЛ-8 $> 10,0$ пг/мл) щодо аналогічного стандартного лікування: зниження абсолютного ризику — $20,8\%$, зниження відносного ризику — $32,3\%$ при мінімально необхідній кількості хворих — 3,1.

Висновки. Застосування в комплексному лікуванні дітей, хворих на гострий стрептококовий і нестрептококовий тонзилофарингіт, комбінації стандартизованого екстракту *Pelargonium sidoides* EPs® 7630 (Умкалор) і комплексного гомеопатичного препарату Тонзилотрен показало кращу ефективність порівняно із застосуванням тільки стандартного лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, гострий тонзилофарингіт, Умкалор, Тонзилотрен, ІЛ-8, СРБ, γ -ІФН.

Optimization of the treatment of acute tonsillopharyngitis in childhood

О.К. Колоскова¹, А.Л. Косаковський², І.Б. Горбатюк¹, С.І. Тарнавська¹¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Acute tonsillopharyngitis (ATP) in children is an actual and not fully solved problem, which has interdisciplinary importance and requires optimization of diagnosis and treatment to improve the prognosis of the disease and the quality of life of children.

Purpose — to optimize the tactics of treatment of children with ATP by supplementing the complex of therapy with drugs of anti-inflammatory and immunomodulatory action with the evaluation of clinical and immunological markers of the effectiveness of the proposed treatment.

Materials and methods. We monitored 51 hospitalized children with a clinical diagnosis of ATP. All children underwent a complex clinical and paraclinical examination with the determination of C-reactive protein (CRP) in the blood serum upon admission to the hospital, and on the 7th day of treatment, the serum concentration of interleukin (IL) -4, -6, -8, tumor necrosis factor α (TNF α), and interferon- γ (γ -IFN) as markers of therapy effectiveness.

The patients were randomly divided into 2 clinical groups: the Group 1 was formed by 28 patients (average age — 8.0 ± 0.9 years, the share of boys — $53.5 \pm 6.1\%$) with ATP, who received standard treatment and standardized extract of *Pelargonium sidoides* EPs® 7630 (Umckalor) and the complex homeopathic drug Tonsilotren in age-related doses according to the instructions. The remaining 23 children formed the clinical Group 2 (average age — 8.7 ± 1.0 years ($p > 0.05$)), the share of boys — $56.5 \pm 8.3\%$ ($p > 0.05$), and received the same standard treatment for ATP and served as a comparison group. The groups were matched for the main clinical characteristics.

Results. We obtained significantly better results of treatment of children with ATP when using the combination of the drugs Umckalor and Tonsilotren in complex therapy, which are proven by the presence of statistically reliable chances of a milder clinical course of the disease on the 3rd day of treatment (assessment of the severity of ATP — < 26 points): attribute risk — 59.8% , relative risk — 2.8 (95% CI: $1.1-7.2$), odds ratio — 25.6 ($9.0-72.6$).

The effectiveness of the proposed therapy was confirmed on the 7th day of treatment by the probably lower content of pro-inflammatory markers IL-8 (15.2 ± 5.4 pg/ml vs 37.6 ± 7.6 pg/ml) and γ -IFN (21.8 ± 2.3 pg/ml vs 30.0 ± 1.2 pg/ml) compared to standard treatment, as well as twice lower TNF- α concentration (2.1 ± 0.5 pg/ml vs 4.5 ± 2.5 pg/ml). The use of the combination of the drugs Umckalor and Tonsilotren was accompanied

by a statistically significant reduction in the risk of maintaining a high serum concentration of pro-inflammatory cytokines (CRP — >10.0 mg/l, γ -IFN and IL-8 >10.0 pg/ml) in relation to the standard treatment: absolute risk reduction — 20.8%, relative risk reduction — 32.3% with the minimum required number of patients to treat — 3.1.

Conclusions. In the complex treatment of children with ATP, the use of a combination of the standardized extract of *Pelargonium sidoides* EPs® 7630 (Umckalor) and the complex homeopathic drug Tonsilotren demonstrated better effectiveness compared to the same standard treatment.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, acute tonsillopharyngitis, Umckalor, Tonsilotren, IL-8, CRP, γ -IFN, TNF- α .

Гострий тонзилофарингіт (ГТФ) є однією з найчастіших причин звернень по медичну допомогу до педіатрів або лікарів першого контакту [40]. Раніше показано, що в умовах високого рівня ресурсів близько 15% дітей шкільного віку та 4–10% дорослих щорічно страждають на епізод симптоматичного фарингіту, викликаного *Streptococcus pyogenes*, а за умови обмежених ресурсів ці показники зростають у 5–10 разів.

Гострі респіраторні інфекції в дитячому віці у 95% випадків спричиняються вірусними патогенами [38], і ГТФ, зокрема, такі його симптоми, як нездужання, лихоманка, біль у горлі, є законним проявом таких респіраторних епізодів з їхнім самообмежувальним характером перебігу. Етіологічне значення піогенного стрептокока (*Streptococcus pyogenes*, β -гемолітичний стрептокок групи А — GABS) у розвитку ГТФ у дитячому віці сягає максимуму в субпопуляції підлітків, практично не трапляється до 3-річного віку і коливається в межах 20–30%. Водночас дослідження останніх років [40] показало, що в субпопуляції хворих, середній вік яких становив 3,5 року, наявність GABS-фарингіту підтверджено у 11,4% випадків, без достовірної відмінності між дітьми з наявною вірусною інфекцією та без неї (12,4% проти 9,3%, $p=0,4857$). І хоча в малюків до 3-річного віку поширеність GABS була статистично меншою, ніж у старших дітей (1,8% проти 19,4%, $p<0,0001$), клінічна картина вірусного запалення не виключала можливості коінфекції, спричиненої GABS.

Безсумнівно, клінічна мімікрія симптомів ГТФ вірусної та бактеріальної етіології викликає значні утруднення щодо стартового вибору оптимального лікування, а бактеріологічні застави вимагають лабораторного забезпечення і не допомагають у ситуаційному вирішенні практичного питання щодо етіотропного лікування. Залишаються актуальними застереження щодо можливості розвитку віддалених ускладнень стрептококової інфекції із залученням серця і нирок та можливою інвалідністю хворих.

Усе це сумарно, разом із низкою інших чинників, сприяє невиправдано частому застоюванню антибактеріальної терапії при ГТФ у дитячому віці [23].

Виокремлення гострого фарингіту від захворювання на гострий тонзиліт, з практичної точки зору, є проблематичним, а з теоретичної — все ж ніби полегшує етіологічний вектор у терапії, оскільки вважається, що фарингіт — це переважно вірус-індуковане запалення глотки з ураженням слизової піднебінних мигдаликів, аденоїдів, носа, язичка та м'якого піднебіння. Натомість тонзиліт — це поліетіологічне (бактеріальне або вірусне) запалення мигдаликів з ексудацією і/або лімфаденопатією [1]. Водночас принципових клінічних відмінностей, які могли б допомогти в оптимізації тактики етіотропного лікування, зокрема, з точки зору зменшення небезпечного навантаження антибіотиками, не існує [8]. Окрім того, щороку реєструється близько 600 млн епізодів гострого фарингіту, спричиненого GABS [42].

Респіраторні віруси є найчастішою інфекційною причиною гострого фарингіту, зокрема, аденовіруси, риновіруси, збудники грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, що становить 50–80% випадків. При цьому частота гострого фарингіту, спричиненого β -гемолітичними стрептококами групи С і G, не перевищує 5–20% випадків у дитячій популяції, вірусом Епштейн—Барра — 1–10% (як складова системних проявів захворювання). Описано роль інших вірусів (Коксакі, ЕСНО, герпес І типу, а у складі системної картини — цитомегаловірусу, збудника краснухи, кору, ВІЛ тощо). Визначено етіологічну роль також бактеріальних патогенів (*Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Fusobacterium necrophorum*), при поширеності останніх не більше 5%. Клінічна картина гострого фарингіту супроводжує також і такі стани: ПФАРА-синдром,

хворобу Кавасакі, пост-адено tonsилектомічний ексудат, агранулоцитоз.

Тонзиліт, як правило, є результатом інфекції, яка може бути вірусною або бактеріальною з переважанням етіологічної ролі вірусних патогенів. Найпоширенішими вірусними збудниками є ті, що викликають звичайну застуду: риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус і коронавірус, які зазвичай мають низьку вірулентність і зрідка призводять до ускладнень. Як причина гострого тонзиліту, GABS характеризується убіквітарною поширеністю, переважає в країнах із помірним кліматом на густонаселених територіях і значно залежить від рівня доходів та соціально-економічного статусу.

Зі слизової мигдаликів також культивуються *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenza* [37], бактеріальну природу гострого тонзиліту можуть визначати аеробні та анаеробні збудники. Бактеріальний тонзиліт у невакцинованих пацієнтів може бути спричинений *Corynebacterium diphtheriae*, що залишається актуальним дотепер через низьке охоплення населення ревакцинацією від дифтерії [4].

Зараження GABS відбувається при безпосередньому контакті, після якого прогнозована захворюваність сягає половини контактних осіб. Особливо активно відбувається передача збудника від симптомних хворих у періоді розпаду захворювання, причому інкубаційний період ГТФ стрептококової етіології не перевищує 2–5 діб.

Агресивність і наслідки стрептококової інфекції зумовлені наявністю у *Streptococcus pyogenes* так званих суперантигенів (SAGs), які являють собою сімейство доволі потужних міогенів, що володіють здатністю надміру стимулювати Т-лімфоцити і, як наслідок, спричинити гіперпродукцію прозапальних медіаторів та цитокінів. Описано причинно-наслідкові зв'язки SAGs із розвитком інвазивних інфекцій (некротичний фасциїт [19] і синдром стрептококового токсичного шоку [15], хвороба Кавасакі [26], псоріаз [20] і гостра ревматична лихоманка [2]). Проте прямі докази участі SAGs у захворюваннях, спричинених *Streptococcus pyogenes*, залишаються непереконливими, причому, на думку окремих авторів, ерадикація збудника за допомогою антибіотиків не визначає зменшення ризику розвитку ускладнень [11].

Водночас слід визнати, що широкий спектр спричинених GABS захворювань (від ма-

лосимптомних до тяжких інвазивних інфекцій) залишається вагомим тягарем [13] унаслідок молекулярної еволюції збудника і появи пандемічних його штамів [18]. Видозміни в геномі GABS пояснюють можливості викликати клінічну презентацію інфекційного процесу, зокрема, у ротоглотці, або спричинити безсимптомне носійство, уникнувши ідентифікації збудника імунною системою організму хазяїна [4].

З поправкою на особливості імунологічної ситуації, носійство GABS у дитячій популяції може досягати 15%, серед дорослих — до 20%, проте практично не асоціюється з ризиком пізніх негнійних ускладнень. Водночас існують окремі клінічні особливості перебігу ГТФ (зокрема, у поєднанні з іншими системними проявами), які полегшують диференційно-діагностичний процес. Так, для інфекційного мононуклеозу («хвороба поцілунків»), який переважно спричинюється вірусом Епштейн–Барра, характерними є поступовий початок із субфебрилітетом, астеною і нездужанням упродовж декількох днів, поява білуватого ексудату або нашарувань на мигдаликах, тривала лихоманка, шийна, пахвинна або пахова поліаденопатія, гепатоспленомегалія із симптоматичним або безсимптомним гепатитом, обструкція верхніх дихальних шляхів (частіше в дошкільному віці). Після введення β-лактамів у хворих часто з'являється макуло-папульозний висип, що додатково свідчить на користь мононуклеозу.

Для ГТФ аденовірусної етіології доволі специфічними є поява білуватого двобічного ексудату на мигдаликах, двобічний підщелепний лімфаденіт, висока лихоманка (часто має «двогорбий» характер перебігу), катаральний або псевдомембранозний кон'юнктивіт.

Герпес-стоматит, спричинений вірусом герпесу I типу, проявляється везикулярними ураженнями слизової, двобічною ексудацією на мигдаликах, високою лихоманкою. Ентеровірусні інфекції, викликані збудниками Коксакі, ЕСНО, маніфестують у вигляді герп-ангіни, висипом на обличчі везикулярного характеру, високою лихоманкою, супутніми явищами гастроентероколіту. Відсутність відповіді на призначену антибіотикотерапію є додатковим підтвердженням вірусного походження ГТФ.

Прискіпливої уваги, особливо у не щеплених дітей, вимагають випадки ГТФ, підозрілі щодо можливої причинної ролі збудника дифтерії. Так, інфекції, спричинені *Corynebacterium*

diphtheriae, притаманні такі ознаки: адгезивна псевдомембранозна ангіна з сірувато-білими нашаруваннями, виразна поліаденопатія, неприємний запах із рота, блідість шкірних покривів, субфебрилітет або нормотермія, набряк у ділянці шиї. Такі пацієнти потребують термінового (на *cito!*) обстеження і в разі позитивного результату — введення протидифтерійної сироватки впродовж перших 72 год від початку захворювання.

Гнійні ускладнення ГТФ, такі як середній отит, перитонзиллярне абсцедування, синусит, шкірні бактеріальні інфекції, трапляються нечасто, на рівні 1,4% випадків ГТФ [25]. Варто зазначити, що впродовж останнього десятиліття посилилася увага до пізніх ускладнень стрептокової інфекції, зокрема ревматичної хвороби серця, частота якої у світі, за даними літератури [7,31], зросла з 15 млн до 40,5 млн випадків у період 2005–2019 рр. Залишається догмою патогенетичний зв'язок цієї імуніопосередкованої патології з GABS-фарингітом, що запускає імунні реакції [6], хоча обговорюється роль інших стрептококових інфекцій [32].

Враховуючи частоту вірусної етіології, основним методом лікування гострого тонзиліту є підтримувальна терапія, включаючи анальгезію та гідратацію; пацієнти нечасто потребують госпіталізації [3]. Для більшості пацієнтів ГТФ є самообмежувальним захворюванням, левова частка збудників тонзиліту належить до нормофлори і не потребує повної ерадикації [33]. Це додатково підкреслює актуальність виявлення випадків, спричинених *Streptococcus pyogenes*, для своєчасної та ефективної ерадикації. Намагання оптимізувати етіотропну терапію ГТФ і зменшити навантаження антибактеріальними препаратами на дитячий організм відображено створенням низки діагностичних констеляційних систем, заснованих на клінічній оцінці окремих симптомів, отриманих на великих групах пацієнтів із позитивними результатами засіву на *Streptococcus pyogenes*. Діагностична шкала Centor (1981 р.) використовується для визначення ймовірності стрептокової етіології ГТФ у хворих віком від 15 років, ця шкала модифікована McIsaac у 2000 р. для дітей віком від 5 років, а шкала Wald (1998 р.) побудована з урахуванням сезонності. За усіма наведеними діагностичними шкалами висновок про стрептокову етіологію ГТФ будується на підставі констеляції максимальної суми балів, хоча ймовірність цієї події не перевищує 65%. Окрім

того, залучені симптоми, якщо і асоціюються з належністю збудника ГТФ до бактеріальних патогенів, все ж не дають змоги встановити належність саме до GABS. Інші бактеріальні збудники не потребують ерадикації за допомогою антибіотиків, що ставить під сумнів доцільність застосування антимікробних засобів на підставі використання даних клінічних шкал.

На протигагу цьому, отримані нами дані [17] свідчать про те, що сумарна оцінка стану хворого на ГТФ <3,0 бала за діагностичною системою Centor свідчить про ймовірність нестрептокової природи захворювання зі специфічністю тесту 90,9% (95% ДІ: 83,5–90,5) і підвищує його посттестову вірогідність на 8,7%. Отже, саме низька сума балів дає змогу лікареві ефективно спростувати етіологічну роль β -гемолітичного стрептокока, що узгоджується з думкою інших дослідників [22], які підкреслюють, що навіть за максимальної оцінки за шкалою Centor ймовірність виділення GABS не перевищує 56%, за максимальної оцінки за шкалою McIsaac — 51–53%. Отже, навіть за наявності в пацієнта максимальної оцінки не можна з упевненістю встановити діагноз стрептокової фарингіти, ймовірність якого відповідає рівню підкинутої монети, тоді як наведені констеляційно-діагностичні шкали дають змогу ефективно виявляти групу пацієнтів із низьким ризиком ГТФ, викликаного GABS (за оцінки ≤ 1 бал цей ризик не перевищує 10%) і, таким чином, зменшувати тягар непотрібної антибіотикотерапії.

Важливо відзначити ризики неналежного використання антибіотиків, зокрема, формування антибактеріальної резистентності, шлунково-кишкові розлади, діарею, інфекцію *Clostridium difficile* та зростання вартості лікування [12]. Крім того, хоча антибіотики можуть зменшити гнійні ускладнення і тривалість симптомів, цей ефект незначний [14], оскільки тривалість симптомів скорочується лише на 16 годин.

Користь від антибіотиків, швидше за все, спостерігається в популяціях із високим ризиком ускладнень, особливо ревматичної хвороби серця та ревматичної лихоманки. З огляду на це не втрачає актуальності санація структур лімфоглоткового кільця та передусім ефективна ерадикація GABS шляхом оптимізації лікування ГТФ, спричиненого GABS [2], для запобігання гострої ревматичної гарячки та ревматичного ураження серця. Сучасні схеми ерадикаційної терапії добре відомі [30], базуються на достат-

ньо високій чутливості збудника до β -лактамів. Пеніцилін або амоксицилін є препаратами вибору через їхній вузький та спрямований спектр дії, рідкісні побічні ефекти та доступну вартість. Стійкість β -гемолітичного стрептокока *in vitro* до пеніциліну/амоксициліну у світі не описана. За даними Кокрайнівського огляду [36], наразі не існує переконливих доказів переваг стосовно пеніциліну в лікуванні GABS-ГТФ інших антибактеріальних засобів. Винятком із низьким рівнем доказовості є карбацефем, проте в Україні він не зареєстрований [10].

Існують суперечності і щодо симптоматичної терапії, яка застосовується при ГТФ. Так, остання редакція німецької настанови з лікування ангіни [24] із сильним рівнем доказовості рекомендує відмовитися від місцевих антисептичних і/або антибіотичних препаратів для горла, оскільки переважна більшість випадків гострого болю в горлі спричинена вірусними збудниками, а такі фармакологічні середники можуть спричинити серйозні побічні реакції.

Отже, ГТФ і наразі залишається актуальною і до кінця не вирішеною проблемою, що має міждисциплінарне значення, для вирішення якої потрібні зусилля щодо оптимізації діагностики та лікування дітей, поліпшення прогнозу захворювання, якості життя та скорочення потреби в хірургічному лікуванні [28] шляхом впровадження в практику сучасних наукових даних, отриманих на засадах доказовості [27,29].

Мета дослідження – оптимізувати тактику лікування дітей, хворих на ГТФ, шляхом доповнення комплексу терапії препаратами протизапальної та імуномодулювальної дії з оцінкою клінічних та імунологічних маркерів ефективності запропонованого лікування.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувала 51 госпіталізована дитина з клінічним діагнозом ГТФ, яка отримувала комплексне лікування в умовах відділення крапельних інфекцій ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» упродовж 2019 р. Клінічний діагноз встановлювали відповідно до чинних критеріїв діагностики та з огляду на результат комплексного клініко-параклінічного обстеження, яке доповнювали за рахунок розробленої та впровадженої констеляційної таблиці оцінки тяжкості перебігу ГТФ. Використання таблиці полягало в додаванні оцінки виразності 30 симптомів ГТФ, кожний з яких оцінювали

так: 0 балів – відсутність проявів, 1 бал – помірні, 2 бали – середні, 3 бали – виражені, 4 бали – значно виражені ознаки. Отже, максимальна сума балів може сягати 120.

Після інформованої згоди батьків дітей проводили поглиблене параклінічне обстеження з визначенням у сироватці крові С-реактивного білка (СРБ) на момент госпіталізації до стаціонару з діагностичною метою, а на 7-му добу лікування – сироваткової концентрації інтерлейкіну (ІЛ) -4, -6, -8, фактора некрозу пухлин – α (ФНП- α) та інтерферону- γ (γ -ІФН) для оцінки ефективності лікування.

Сироватковий вміст СРБ (мг/л) визначали методом імунотурбідиметричного аналізу з використанням відповідних реактивів для дослідження рівня СРБ у сироватці (Beijing Century World Biotechnology Co., Ltd.). Сироватковий вміст ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 (пг/мл), концентрацію у сироватці крові γ -ІФН (пг/мл) і ФНП- α (пг/мл) досліджували за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) згідно з протоколом виробника з використанням реактивів («Вектор БЕСТ») для імуоферментного визначення концентрації вищезазначених цитокінів у біологічних рідинах людини в імунологічній лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Спектр імунологічних досліджень, проведених нами з метою оцінки ефективності запропонованого лікування (схема Умкалор + Тонзилотрен), базувався на тому, що піднебінний мигдалик є органом першої лінії захисту від патогенних агентів, локусом рецидивних запальних процесів та водночас ефекторною складовою системного гуморального та клітинного імунітету, ба навіть пошкоджені мигдалики можуть зберігати імунну компетентність [35]. Зокрема, у наведеному дослідженні автори підтвердили зростання продукції цитокінів Th_1 -субпопуляцією лімфоцитів (TNF- α та IFN- γ) порівняно із синтезом протизапальних цитокінів клітинами Th_2 -типу при рекурентному тонзиліті. Отже, наведений цитокіновий профіль можна вважати сурогатним маркером виразності запального процесу в мигдаликах.

Для експрес-діагностики стрептокової етіології ГТФ і виявлення GABS у мазках-відбитках із мигдаликів використовували «Стрептатест» виробництва «Dextra Pharm» (Франція). Тест здійснювали відповідно до інструкції виробника. Позитивний результат швидкого тесту на GABS вважали достатнім

для етіологічної діагностики, а в разі негативного тесту проводили додаткове бактеріологічне дослідження матеріалу на відповідних живильних середовищах у бактеріологічній лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Відсутність стрептококової етіології ГТФ підтверджували за негативного результату швидкого тесту та бактеріологічного дослідження.

З метою додаткового підтвердження бактеріальної або вірусної природи захворювання при госпіталізації дітей до відділення, до початку антибактеріальної терапії, досліджували вміст СРБ у сироватці крові. Наведену комбінацію препаратів Умкалор + Тонзилотрен у вікових дозах призначали незалежно від результатів швидкого тесту, випадковим методом, на підставі інформованої згоди батьків дітей на участь у дослідженні.

Дослідження виконували відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи.

Одержані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерного пакету «Statistica 6» StatSoft і ExcellXP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Правильність нульової гіпотези визначали з урахуванням рівня значущості «pt» (за Стьюдентом), «рф» (метод кутового перетворення Фішера) з імовірністю помилки <5%. Ризик реалізації події вивчали з урахуванням атрибутивного (АР) та відносного (ВР) ризиків, а також співвідношення шансів (СШ) події з визначенням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ).

Ефективність лікування ГТФ оцінювали з позицій клініко-епідеміологічного аналізу за зниженням АР і ВР з урахуванням мінімальної кількості хворих, яких слід пролікувати для отримання одного позитивного результату.

Результати дослідження та їх обговорення

У загальній когорті пацієнтів наявність GABS у мазках зі слизової мигдаликів підтвер-

дили у 30,3% випадків (підгрупа GABS+, n=20), а відсутність стрептококової інфекції зареєстрували відповідно у 69,7% пацієнтів (підгрупа GABS-, n=31). З діагностичною метою використовували швидкий «Стрептатест» і підтверджували за даними бактеріологічного засіву.

Пацієнтів, які увійшли в дослідження, з урахуванням особливостей призначеного лікування поділили на дві клінічні групи порівняння. Першу (I) групу сформували 28 пацієнтів, хворих та ГТФ, які в складі комплексної терапії отримували комбінацію стандартизованого екстракту *Pelargonium sidoides* EPs® 7630 (Умкалор) і комплексного гомеопатичного препарату Тонзилотрен у вікових дозах згідно з інструкціями до препаратів. Решта 23 пацієнтів сформували другу (II) клінічну групу дітей, які отримували аналогічне лікування з приводу ГТФ, але без комбінації Умкалор і Тонзилотрен, та виступали групою порівняння.

Зазначену комбінацію препаратів Умкалор і Тонзилотрен призначили випадковим методом за інформованої згоди батьків дітей з 1-го дня госпіталізації незалежно від результатів швидкого «Стрептатесту», таким чином, що цю комбіновану терапію отримали 46,4% хворих підгрупи GABS+ та 65,2% пацієнтів підгрупи GABS-.

Загальну характеристику груп хворих наведено в таблиці 1.

Отже, за основними клінічними показниками створені групи хворих були зіставлювані, не встановлено суттєвих відмінностей за основними клінічними показниками в підгрупах GABS+ і GABS-. Цікаво, що, за винятком пацієнтів підгрупи GABS+, виявлено закономірність до переважання частки хлопчиків в основних групах та підгрупі GABS-. Проте саме чоловіча стать, за даними наукових джерел, є одним із численних факторів схильності до формування стрептококового ГТФ та його рецидивування [9]. Водночас найменша частка мешканців сільських районів у підгрупі GABS+ у нашому дослідженні співпадала з характерною

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика груп порівняння (M±m)

Клінічна група, підгрупа	Кількість хворих	Стать (%)		Місце помешкання (%)		Вік (роки)
		хлопчики	дівчатка	місто	село	
I група	28	53,5±6,1	46,5±6,1	53,5±6,03	46,5±6,03	8,0±0,9
II група	23	56,5±8,3	43,5±8,3	39,1±8,6	60,9±8,6	8,7±1,0
GABS+ підгрупа	20	27,3±7,2	72,7±8,2	81,8±6,8	18,2±5,3	7,5±1,5
GABS- підгрупа	31	52,2±6,8	47,8±8,6	56,6±8,3	43,6±6,7	8,0±1,1
Pt, Pφ		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Примітки: GABS+ — «Стрептатест» і/або бакзасів на GABS позитивний; GABS- — «Стрептатест» і бакзасів негативні.

для β -гемолітичного стрептокока епідеміологічною схильністю до поширення за умов скупчення населення і тісного контакту [39]. Показано, що проживання в умовах міста статистично достовірно підвищувало шанси стрептококової етіології ГТФ в обстеженій когорті пацієнтів порівняно з хворими дітьми, які проживали в сільській місцевості: СШ – 3,4 (95% ДІ: 1,9–6,6), ВР – 1,8 (95% ДІ: 1,2–2,8), АР – 30,0%.

Клінічну оцінку характеру перебігу ГТФ у динаміці лікування обстежених дітей здійснювали з використанням розробленої констеляційної таблиці оцінки тяжкості перебігу ГТФ упродовж тижня госпіталізації. Динамічні результати такої бальної оцінки наведено на рисунку 1.

За даними рисунка 1, при однаковій оцінці тяжкості ГТФ у групах порівняння в 1-шу добу госпіталізації дітей обох клінічних груп, у подальшому хворі, які отримували комбінацію препаратів Умкалор і Тонзилотрен, демонстрували стабільну тенденцію до легшого перебігу захворювання, причому на 2 і 3-тю добу ці відмінності в групах характеризувалися статистичною достовірністю.

Так, на 3-тю добу лікування бальна оцінка тяжкості, яка перевищувала середньогрупову (26 балів), мала місце в I клінічній групі у 46,5% випадків, а у II групі – у 95,7% спостережень ($p < 0,05$).

Краща ефективність лікування хворих I групи шляхом застосування комбінації препаратів Умкалор і Тонзилотрен підтверджувалася статистично достовірними шансами легшого клінічного перебігу захворювання на ГТФ на 3-тю добу лікування (оцінка тяжкості ГТФ – <26 балів) порівняно з дітьми II групи порівняння: АР – 59,8%, ВР – 2,8 (95% ДІ: 1,1–7,2), СШ – 25,6 (9,0–72,6).

У таблиці 2 наведено показники клініко-епідеміологічного ризику досягнення достовірно легшого перебігу основних симптомів ГТФ на 3-тю добу лікування в дітей, які отримували комбінацію Умкалор і Тонзилотрен.

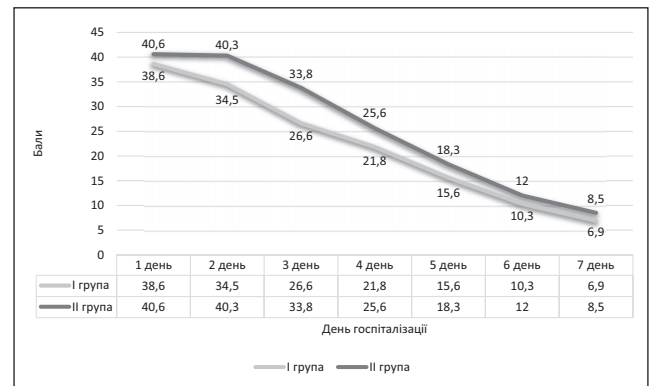


Рис. 1. Динамічна характеристика (у балах) тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту в дітей клінічних груп порівняння

Отже, застосування комбінації препаратів Умкалор і Тонзилотрен поліпшувало перебіг ГТФ у дітей I групи, сприяло полегшенню виразності основних симптомів, зокрема, на 3-тю добу лікування. Клініко-епідеміологічний аналіз показав, що наведена терапевтична тактика підвищувала шанси легшого перебігу на 3-тю добу лікування: підвищення АР – 49,2%, підвищення ВР – 91,9% практично в кожного пацієнта (мінімальна кількість хворих – 1,0).

З урахуванням імовірності більш виразного запального процесу у хворих на ГТФ, спричинений GABS, було доцільним порівняти бальну оцінку тяжкості перебігу захворювання в дітей цієї підгрупи залежно від того, чи вони отримували комплекс Умкалор і Тонзилотрен. Так, на 3-тю добу лікування середній бал тяжкості ГТФ у підгрупі GABS+ становив $32,0 \pm 2,5$ бала, у хворих цієї підгрупи, які отримували стандартне лікування, – $34,4 \pm 2,5$ бала, а на тлі застосування комбінації Умкалор і Тонзилотрен – лише $28,4 \pm 4,8$ бала (в усіх випадках $p > 0,05$). Попри відсутність статистично достовірних відмінностей, що ми пояснювали нечисленністю підгруп, можна припустити, що клінічна симптоматика стрептококового ГТФ краще контролюється комбінацією Умкалор і Тонзилотрен, ніж стандартною терапією.

На 1-шу добу стаціонарного лікування дітям, які увійшли в дослідження, незалежно від гру-

Таблиця 2

Показники клініко-епідеміологічного ризику досягнення симптоматичної ефективності комбінації Умкалор і Тонзилотрен на 3-тю добу лікування (у балах)

Симптом ГТФ	Показник клініко-епідеміологічного ризику		
	СШ (95% ДІ)	ВР (95% ДІ)	АР, %
Біль у горлі	2,3 (1,2–4,3)	1,5 (1,0–2,3)	20,7
Кашель	6,5 (3,4–12,1)	2,7 (2,0–3,6)	43,4
Набряк мигдаликів	12,3 (4,3–35,3)	2,2 (0,8–5,8)	49,1
Нашарування	25,1 (8,9–70,5)	2,8 (1,1–7,2)	59,7

Таблиця 3

Вміст окремих цитокінів та інтерлейкінів на 7-му добу лікування дітей груп і підгруп порівняння

Клінічна група, підгрупа	Кількість хворих	Цитокіни			
		ІЛ-6 (пг/мл)	ІЛ-8 (пг/мл)	ФНП-α (пг/мл)	ІФН-γ (пг/мл)
I група	28	14,1±3,4	15,2±5,4	2,1±0,5	21,8±2,3
II група	23	8,7±3,0	37,6±7,6	4,5±2,5	30,0±1,2
GABS+ підгрупа	20	9,2±2,8	37,9±7,2	2,1±0,7	25,4±2,7
GABS- підгрупа	31	13,3±3,4	16,6±5,1	4,2±1,2	25,4±1,8
Pt, Pφ		>0,05	I:II, GABS+:GABS- <0,05	>0,05	I:II<0,05

пової приналежності визначали рівень СРБ для поліпшення діагностичних процедур за різної етіології ГТФ. Дослідження вмісту в сироватці крові СРБ на момент госпіталізації дітей до стаціонару не дало змоги виявити статистично значущі розбіжності між групами і підгрупами порівняння, що, можливо, додатково підтвердило їхню зіставлюваність. Показано, що в I групі середній рівень СРБ у сироватці крові становив $5,18 \pm 0,9$ мг/л, у II групі — $5,57 \pm 1,1$ мг/л, а в підгрупах GABS+ і GABS- — $6,1 \pm 1,3$ мг/л і $4,5 \pm 0,8$ мг/л відповідно (в усіх випадках $p > 0,05$). Використовуючи розподільчу точку сироваткової концентрації СРБ $\geq 10,0$ мг/л, яка вважається критерієм бактеріальної інфекції, нами не встановлено статистично достовірних відмінностей за цим показником у клінічних групах і підгрупах порівняння. Водночас у підгрупі хворих із підтвердженою стрептоковою інфекцією зазначений вміст СРБ виявлено у 47,1% випадків, а в підгрупі GABS- — тільки у 24,2% спостережень, а отже, наявність GABS у мазках із поверхні мигдаликів асоціювалася зі зростанням вмісту СРБ у сироватці крові > 10 мг/л: АР — 24,9%, ВР — 1,6 (95% ДІ: 1,1–2,4), СШ — 2,8 (95% ДІ: 1,5–5,1). Виходячи з цього, такий імунологічний маркер у перевищенні зазначеної розподільчої точки можна оцінювати з позиції ризику бактеріального запалення, спричиненого GABS.

Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури [34] щодо задовільної чутливості наведеного запального біомаркера, проте за обмеженої діагностичної цінності через його недостатню специфічність.

Для оцінки впливу запропонованої та впровадженої схеми лікування Умкалор + Тонзилотрен на запальний процес при ГТФ вивчався вміст окремих інтерлейкінів та цитокінів у сироватці крові дітей клінічних груп і підгруп порівняння на 7-му добу лікування в стаціонарі (табл. 3).

За даними таблиці 3, під впливом комплексного лікування з використанням комбінації препаратів Умкалор і Тонзилотрен у дітей I клінічної групи спостерігалися позитивні зрушення у вмісті основних прозапальних інтерлейкінів та цитокінів зі статистично вірогідними відмінностями стосовно ІЛ-8 та γ -ІФН. Водночас у підгрупі GABS+ на 7-му добу лікування спостерігався вищий вміст ІЛ-8, на протигагу тенденціям із боку інших цитокінів, вміст яких, мабуть, відображав вплив антибактеріальної терапії на ерадикацію збудника і зменшення активності запального процесу.

Це узгоджується з результатами, отриманими дослідниками на прикладі гострих респіраторних інфекцій [16], де встановлено кореляційні зв'язки ІЛ-8 із клінічними показниками тяжкості інфекційно-запального процесу, з огляду на те, що цей інтерлейкін визначає рекрутинг та активацію нейтрофілів.

Отже, як маркер ефективного лікування, що не мало етіологічної селективності, середній вміст ІЛ-8 на 7-му добу лікування в представників I клінічної групи практично співпадав за аналогічним показником у підгрупі нестрептококових тонзилітів (GABS-), а для дітей, які отримували стандартне лікування (II група), відображав збереження активності запального процесу, аналогічного стрептокок-опосередкованому запаленню (підгрупа GABS+). З цієї точки зору призначений комплекс лікування з додаванням Умкалор і Тонзилотрен демонструє доведену високу протизапальну ефективність.

Це підтверджувалося статистично достовірним зменшенням середньогрупового показника сироваткової концентрації γ -ІФН і тенденцією до дворазового зниження концентрації ФНП- α під впливом призначеного лікування хворим I групи. Отримані результати видаються доволі важливими, оскільки ці хемокіни є потужними ініціаторами цитокінового шторму, зокрема при

COVID-19 [21], а отже, чітко та повно відображують активність запального процесу.

Слід зауважити, що вміст протизапально-го ІЛ-4 на 7-му добу лікування в дітей основних клінічних груп практично збігався і сягав у хворих І групи $1,1 \pm 0,5$ пг/мл, а у ІІ групи — $1,0 \pm 0,4$ пг/мл ($p > 0,05$).

Комплексне використання вивчених цитокінів (СРБ, γ -ІФН, ІЛ-8) у значеннях, які перевищували розподільчі для вірусних і бактеріальних інфекцій (відповідно $>10,0$ мг/л для СРБ і $>10,0$ пг/мл для γ -ІФН та ІЛ-8), на 7-му добу лікування чітко відображувало зниження активності запального процесу під впливом комбінації препаратів Умкалор і Тонзилотрен, оскільки в дітей І клінічної групи мало місце статистично вірогідне зниження ризику збереження концентрації цих цитокінів, вище за наведене референтне значення. Так, щодо хворих ІІ клінічної групи зниження АР даної події сягало 20,8%, зниження ВР — 32,3% при мінімально необхідній кількості хворих — 3,1.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури стосовно кращої ефективності комплексного застосування прозапальних маркерів із діагностичною і прогностичною метою при гострій респіраторній патології, зокрема, тонзилітах [41].

Важливо зазначити, що в нашому дослідженні перевищення референтних значень для комплексу вивчених прозапальних маркерів СРБ+ІЛ-8+ γ -ІФН на 7-му добу лікування в підгрупі з підтвердженою стрептококовою інфекцією (GABS+) визначалось у 55,0% випадків, а при нестрептококових ГТФ — у 38,7% спостережень ($p > 0,05$). Отже, комплексне використання цієї діагностичної тріади, кожний із компонентів якої перевищував відповідне референтне значення, характеризувалася підвищенням шансів збереження бактеріального запалення на 7-му добу лікування у хворих підгрупи GABS+ щодо підгрупи GABS-: АР — 17,0%, ВР — 1,4 (95% ДІ: 1,0–1,9), СШ — 1,9 (1,1–3,5). З клінічної точки зору, це може бути відображенням певної рефрактерності запального процесу до призначеного лікування з приводу стрептококового ГТФ, і, мабуть, визначає доцільність посилення ефекту такої терапії шляхом введення препаратів комплексної протизапальної дії.

Виходячи з цього, з клінічної точки зору, важливим було провести порівняльний аналіз вмісту прозапальних імунологічних маркерів

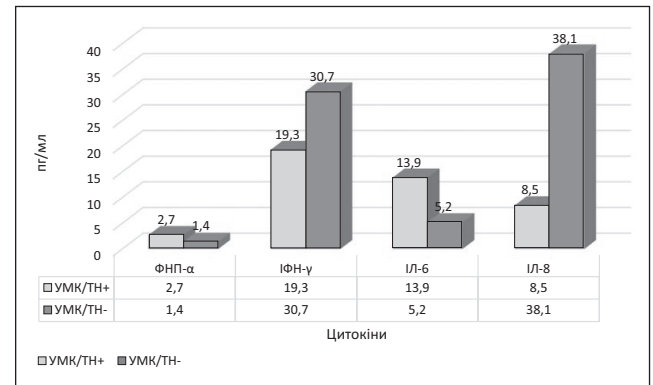


Рис. 2. Вміст окремих цитокінів та інтерлейкінів на 7-му добу лікування в дітей з GABS-тонзилофарингітом з урахуванням комплексного лікування

у представників підгрупи GABS+ залежно від призначеного лікування. Цікавим було оцінити, чи впливає комбінація Умкалор і Тонзилотрен на бактеріальне запалення, спричинене β -гемолітичним стрептококом (рис. 2).

Отже, лікування з використанням комбінації Умкалор і Тонзилотрен у дітей із ГТФ, спричиненим GABS, сприяє вірогідно нижчій сироватковій концентрації таких важливих прозапальних цитокінів, як ІФН- γ та ІЛ-8, проте не ІЛ-6.

Тривалість стаціонарного лікування в дітей І клінічної групи, які отримували в комплексі терапії препарати Умкалор і Тонзилотрен, була меншою в середньому на 2,8 доби, цих пацієнтів з ознаками клінічного одужання виписували в середньому на $9,0 \pm 0,8$ доби. Важливо зазначити, що в подальшому катамнестичне опитування підтвердило кращу опірність респіраторним інфекціям у хворих, які отримали зазначене комплексне лікування. Зокрема, кількість епізодів респіраторних інфекцій за наступний календарний рік у цих дітей у середньому становила $2,0 \pm 0,1$ епізод/рік, а у представників ІІ клінічної групи — $2,6 \pm 0,3$ епізод/рік ($p > 0,05$).

Висновки

Застосування в комплексному лікуванні дітей, хворих на гострий стрептококовий і нестрептококовий тонзилофарингіт, комбінації стандартизованого екстракту *Pelargonium sidoides* EPs® 7630 (Умкалор) і комплексного гомеопатичного препарату Тонзилотрен показало достовірно кращу ефективність порівняно з аналогічним комплексним лікуванням, але без комбінації Умкалор і Тонзилотрен. Це підтверджується:

- легшим клінічним перебігом захворювання: за оцінкою на 3-тю добу лікування СШ — 25,6, ВР — 2,8, АР — 59,8%;

- зростанням клініко-епідеміологічного ризику швидшого полегшення симптомів на 3-тю добу лікування: підвищення АР — 49,2%, підвищення ВР — 91,9%, мінімальна кількість хворих — 1,0;

- сприятливішою клінічною динамікою захворювання, спричиненого GABS: середній бал тяжкості на 3-тю добу зменшувався в 1,3 разу;

- вірогідно нижчим вмістом у сироватці крові прозапальних маркерів ІЛ-8 ($15,2 \pm 5,4$ проти $37,6 \pm 7,6$ пг/мл) та γ -ІФН ($21,8 \pm 2,3$ пг/мл проти $30,0 \pm 1,2$ пг/мл) порівняно зі стандартним лікуванням, а також удвічі меншою концентрацією ФНП- α ($2,1 \pm 0,5$ пг/мл проти $4,5 \pm 2,5$ пг/мл);

- статистично вірогідним зниженням ризику збереження на 7-му добу лікування сироваткової концентрації СРБ, ІЛ-8 та γ -ІФН вище за значення, які асоціюються з бактеріальною інфекцією щодо хворих групи порівняння: зниження АР — на 20,8%, зниження ВР — 32,3% при мінімально необхідній кількості хворих — 3,1;

- статистично достовірно нижчою концентрацією прозапальних цитокінів (ІФН- γ та ІЛ-8) на 7-му добу лікування у хворих зі стрептококовим ГТФ порівняно з дітьми, у яких роль β -гемолітичного стрептокока була спростована;

- скороченням тривалості госпіталізації на 2,8 доби, зменшенням кількості епізодів респіраторних інфекцій за наступний календарний рік ($2,0 \pm 0,1$ епізод/рік проти $2,6 \pm 0,3$ епізод/рік).

За умови проживання в міських поселеннях зростає ризик стрептококової етіології ГТФ порівняно з дітьми, які проживають у сільській місцевості: СШ — 3,4, ВР — 1,8, АР — 30,0%.

Для оптимізації діагностичного процесу слід враховувати, що наявність GABS у мазках із поверхні мигдаликів дітей, хворих на ГТФ, супроводжується зростанням вмісту СРБ у сироватці крові >10 мг/л: АР — 24,9%, ВР — 1,6, СШ — 2,8.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Anderson J, Paterek E. (2022). Tonsillitis. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335062/>.
2. Arvind B, Ramakrishnan S. (2020). Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Children. Indian J Pediatr. 87 (4): 305–311.
3. Bartlett A, Bola S, Williams R. (2015). Acute tonsillitis and its complications: an overview. J R Nav Med Serv. 101 (1): 69–73.
4. Berger A, Meinel DM, Schaffer A, Ziegler R, Pitteroff J, Konrad R, Sing A. (2016). A case of pharyngeal diphtheria in Germany. Infection. 44 (5): 673–675.
5. Brouwer S, Jaspersen MG, Ong CY, De Oliveira DMP, Keller B, Cork AJ, Djoko KY, Davies MR, Walker MJ. (2022). Streptococcus pyogenes Hijacks Host Glutathione for Growth and Innate Immune Evasion. mBio. 13 (3): 676–682.
6. Carapetis JR, Beatson A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, Sable C, Steer A, Wilson N, Wyber R. (2016). Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Nat. Rev. Dis. Primers. 2: 1–24.
7. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. (2005). The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect. Dis. 5: 685–694.
8. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez RJ. (2019). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Group A, Group C, and Group B beta-hemolytic streptococcal infections. The Netherlands: 813–822.
9. Cheung AY, Kan KY, Jang S, Cohen MB, Levi JR. (2020). Socio-economic variables as a predictor of indication for pediatric adenotonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 136: 1101–1108.
10. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. (2021). Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Vedennia naiblish poshyrenykh staniv u ditei vikom do 5-ty rokiv u konteksti intehrovanoho vedennia khvorob dytiachoho viku: 64. [Державний експертний центр МОЗ України. (2021). Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Ведення найбільш поширених станів у дітей віком до 5-ти років у контексті інтегрованого ведення хвороб дитячого віку. 2021. 64]. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/09/2021_1945_kn_ivhdv.pdf.
11. Di Mario S, Gagliotti C, Buttazzi R, Marchetti F, Dodi I, Barbieri L, Moro ML. (2021). Reducing antibiotic prescriptions in children is not associated with higher rate of complications. Eur. J. Pediatr. 180: 1185–1192.
12. ESCMID Sore Throat Guideline Group. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. (2012). Guideline for the management of acute sore throat. Clin Microbiol Infect. 18 (1): 1–28.
13. González-Abad MJ, Alonso Sanz M. (2020). Invasive Streptococcus pyogenes infections (2011–2018): EMM-type and clinical presentation. An Pediatr (Engl Ed). 92 (6): 351–358.
14. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. (2018). Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Streptococcal Pharyngitis Mimics. J Emerg Med. 54 (5): 619–629.
15. Hansen NS, Leth S, Nielsen LT. (2020). Toxic shock syndrome. Ugeskr Laeger. 182 (20): 111–119.
16. Henriquez KM, Hayney MS, Xie Y, Zhang Z, Barrett B. (2015). Association of interleukin-8 and neutrophils with nasal symptom severity during acute respiratory infection. J Med Virol. 87 (2): 330–337.
17. Horbatiuk IB. (2019). Optymizatsiia diahnozyky ta likuvannia hostrykh nestreptokokovykh tonzylofaryngituv u ditei. Avtoref.dys.kand.med.n. Chernivtsi: 22. [Горбатиук ІБ. (2019). Оптимізація діагностики та лікування гострих нестрептококових тонзиллофарингітів у дітей. Автореф. дис. канд. мед. н. Чернівці: 22].
18. Ijaz M, Ameen F, Alfoteih YA, Shamim S, Alshehri WA, Murtaza G. (2020). Dissecting Streptococcus pyogenes interaction with human. Arch Microbiol. 202 (8): 2023–2032.

19. Kachroo P, Eraso JM, Olsen RJ, Zhu L, Kubiak SL, Pruitt L et al. (2020). New Pathogenesis Mechanisms and Translational Leads Identified by Multidimensional Analysis of Necrotizing Myositis in Primates. *mBio*. 11 (1): 3303–3319.
20. Kanda N. (2021). Psoriasis: Pathogenesis, Comorbidities, and Therapy Updated. *Int J Mol Sci*. 22 (6): 2979–2984.
21. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zalduondo L, Samir P et al. (2021). Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*. 184 (1): 149–168.
22. Kozlov RS, Veselov AV. (2015). Vnebolnychnye infektsyy dykhatelnykh putei. Glava 10. Tonzyllyt/farynhyt. *Zdorov'ya Ukrainy*. [Козлов РС, Веселов АВ. (2015). Внебольничные инфекции дыхательных путей. Глава 10. Тонзиллит/фарингит. *Здоров'я України*]. URL: <https://health-ua.com/article/16227-vnebolnichnye-infekcii-dykhatelnykh-putejglava-10-tonzillitfaringit>.
23. Kronman MP, Gerber JS, Grundmeier RW, Zhou C, Robinson JD, Heritage J, Stout J, Burges D, Hedrick B, Warren L. (2020). Reducing Antibiotic Prescribing in Primary Care for Respiratory Illness. *Pediatrics*. 146: 202–208.
24. Krüger K, Töpfner N, Berner R, Windfuhr J, Oltrogge JH. (2021). Clinical Practice Guideline: Sore Throat. *Dtsch Arztebl Int*. 118 (11): 188–194.
25. Little P, Stuart B, Hobbs FDR. (2014). Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 14: 213–219.
26. Matsubara K, Fukaya T. (2007). The role of superantigens of group A Streptococcus and Staphylococcus aureus in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis*. 20 (3): 298–303.
27. Meng M, Zhou Q, Lei W, Tian M, Wang P, Liu Y, Sun Y, Chen Y, Li Q. (2022). Recommendations on Off-Label Drug Use in Pediatric Guidelines. *Front Pharmacol*. 13: 89–97.
28. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA et al. (2019). Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 160 (1): 1–42.
29. Palm J, Kishchuk VV, Ullied A, Fernandez JP, De Jaegere S, Jong MC et al. (2017). Effectiveness of an add-on treatment with the homeopathic medication SilAto-5–90 in recurrent tonsillitis: An international, pragmatic, randomized, controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 28: 181–191.
30. Ralph AP, Noonan S, Wade V, Currie BJ. (2021). The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Med J Aust*. 214 (5): 220–227.
31. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 76: 2982–3021.
32. Rwebembera J, Nascimento BR, Minja NW, de Loizaga S, Aliku T, Dos Santos LPA et al. (2022). Recent Advances in the Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease Continuum. *Pathogens*. 11 (2): 179–187.
33. Stelter K. (2014). Tonsillitis and sore throat in children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 13: 1–24.
34. Ticinesi A, Lauretani F, Nouvenne A. (2017). C-reactive protein (crp) measurement in geriatric patients hospitalized for acute infection. *European Journal of Internal Medicine*. 37: 7–12.
35. Todorović MM, Zvrko EZ. (2013). Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis. *Bosn J Basic Med Sci*. 13 (4): 230–236.
36. Van Driel ML, De Sutter AI, Thorning S, Christiaens T. (2021). Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 3 (3): 44–56.
37. Wang Q, Du J, Jie C, Ouyang H, Luo R, Li W. (2017). Bacteriology and antibiotic sensitivity of tonsillar diseases in Chinese children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 274 (8): 3153–3159.
38. Wessels MR. (2011). Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N. Engl. J. Med*. 364: 648–655.
39. Wessels MR. (2016). Pharyngitis and Scarlet Fever. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26866221/>.
40. Wi D, Choi SH. (2021). Positive Rate of Tests for Group a Streptococcus and Viral Features in Children with Acute Pharyngitis. *Children (Basel)*. 8 (7): 599–607.
41. Yang X, Zhang Y, Lin H, Zhong H, Wu Z. (2022). Diagnostic Value of the Triple Combination of Serum Heparin-Binding Protein, Procalcitonin, and C-Reactive Protein in Children with Acute Bacterial Upper Respiratory Tract Infection. *J Healthc Eng*: 187–196.
42. Zhu L, Charbonneau ARL, Waller AS, Olsen RJ, Beres SB, Musser JM. (2017). Novel Genes Required for the Fitness of Streptococcus pyogenes in Human Saliva. *mSphere*. 2 (6): 6–17.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. <https://orcid.org/0000-0002-8878-7041>.

Косаковський Анатолій Лук'янович — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої оториноларингології та аудіології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: +38(044) 2369448. <https://orcid.org/000000017194420X>.

Горбатюк Інна Борисівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. <https://orcid.org/0000-0002-7985-3190>.

Тарнавська Світлана Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996>.

Стаття надійшла до редакції 14.10.2022 р., прийнята до друку 10.12.2022 р.