

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 «Медицина»

спеціалізація 228 «Педіатрія»

на тему:

**«СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ МАНІФЕСТАЦІЇ ГОСТРОГО
ТОНЗИЛОФАРИНГІТУ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ДІТЕЙ»**

Виконала:

здобувач вищої освіти
VI курсу, групи 11
медичного факультету №2
222 «Медицина», магістр
Мацкуляк Д.Д.

Керівник:

доцент закладу вищої освіти кафедри
педіатрії та дитячих інфекційних
хвороб,
к.мед.н. Горбатюк І.Б.

Рецензенти:

доцент закладу вищої освіти кафедри
педіатрії та медичної генетики
к.мед.н. Хлуновська Л.Ю.

доцент закладу вищої освіти кафедри
інфекційних хвороб та епідеміології
к.мед.н. Баланюк І.В.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	12
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	12
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	28
2.1. Загальна характеристика хворих.....	28
2.2. Методи об'єктивного дослідження.....	30
2.3. Методи статистичного аналізу.....	30
2.4. Дотримання принципів біоетики.....	31
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ТОНЗИЛОФАРИНГІТУ У ДІТЕЙ ЗА РІЗНОГО ЕТІОЛОГІЧНОГО ЧИННИКА.....	32
3.1. Клініко-анамнестичні особливості перебігу гострого тонзилофарингіту у дітей.....	32
3.2. Особливості клінічного перебігу гострого тонзилофарингіту у дітей за різного етіологічного чинника.....	34
РОЗДІЛ 4. ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ОКРЕМИХ КЛІНІЧНИХ ОЗНАК ТА КЛІНІЧНО-ЙМОВІРНІСНИХ ШКАЛ ДЛЯ РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ЕТІОЛОГІЧНОГО ЧИННИКА ГОСТРОГО ТОНЗИЛОФАРИНГІТУ У ДІТЕЙ.....	48
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	55
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	60
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ.....	61
Аналіз проходження перевірки на академічну доброчесність.....	62
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	63
Додаток А.....	77

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AP	Абсолютний (атрибутивний) ризик
БГСА	β -гемолітичний стрептокок групи А
ВП(+), ВП(-)	Відношення правдоподібності при позитивному та негативному результаті тесту
BR	Відносний ризик
ГТФ	Гострий тонзилофарингіт
ЕБВ ГТФ	Епштейн-Барр вірусний гострий тонзилофарингіт
ІВДШ	Інфекції верхніх дихальних шляхів
сГТФ	Стрептококовий гострий тонзилофарингіт
ПТА	Перитонзилярний абсцес
РС	Респіраторно-синцитіальний вірус
СРБ	С-реактивний білок
ЦМВ	Цитомегаловірусна інфекція
95% ДІ	95% довірчий інтервал
Pt	Критерій вірогідності за Сть'юдентом

ВСТУП

Актуальність проблеми

Гострий тонзилофарингіт (ГТФ) - це запальний процес слизової оболонки глотки, який також охоплює тканину мигдаликів, спричинений різними мікроорганізмами. Дане захворювання широко розповсюджене серед населення, особливо дитячого віку, складаючи 1,3% усіх амбулаторних звернень. Вважається, що захворюваність характеризується сезонністю з переважними проявами взимку та ранньою весною [1]. Прогноз гострого тонзиліту за відсутності ускладнень є позитивним. Ретельний підхід до пацієнта з гострим тонзилітом передбачає не менш ретельне розуміння анатомії мигдаликів, імунологічної функції та сприйнятливості до інфекції. Точний діагноз і відповідне лікування є ключовими компонентами успішного ведення пацієнта з цим поширеним патологічним процесом.

В залежності від віку пацієнта етіологія тонзилофарингіту характеризується різноманітним спектром патогенів. У переважній більшості випадків гострого тонзилофарингіту збудником є вірусна інфекція, яка потребує симптоматичного лікування [2]. В основному захворювання викликається вірусами, такими як дволанцюгові ДНК-віруси (вірус Епштейн-Барр, аденовіруси людини), одноланцюгові ДНК-віруси (людський бокавірус), одноланцюгові РНК-віруси (віруси грипу та парагрипу, риновіруси, ентеровіруси, включаючи віруси Коксакі, коронавіруси, респіраторно-синцитіальний вірус (РС), людський метапневмовірус), ретровіруси (вірус імунодефіциту людини (ВІЛ)). Решта випадків гострого тонзиліту викликані бактеріальними агентами, найважливішим з яких є бета-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА), тобто *Streptococcus pyogenes*. Основним шляхом передачі захворювання є повітряно-крапельний від інших пацієнтів, що хворіють на ГТФ, а також дуже рідко від безсимптомних носіїв збудника [3]. Однак можлива аутоінфекція через природню мікрофлору ротової порожнини та глотки. Іншими резервуарами патогенів можуть бути домашні тварини, сільськогосподарські тварини, а також предмети

повсякденного вжитку, такі як зубні щітки. Рідше слід враховувати інші бактерії, такі як стрептококи групи C і G, *Haemophilus influenzae*, *Nocardia*, *Corynebacteria* і *Neisseria gonorrhoeae*.

Зазвичай попередником гострого бактеріального тонзиліту є вірусна інфекція, тому такий тип інфекції є полімікробним, що складається з екзогенної та резидентної мікрофлори [4-7].

Клінічну картину вірусного та бактеріального захворювання досить важко диференціювати, саме за рахунок полімікробності та досить схожих проявів, які можуть маскувати прояви одного з патогенів. Тому й вірусний тонзиліт досить подібний до бактеріального. Дисфагія, лихоманка, одинофагія та гіперемія мигдаликів є поширеними клінічними проявами при первинному огляді пацієнта [4]. На відміну від бактеріального тонзиліту, вірусні патогени рідко призводять до ексудативного процесу.

Епштейн-Барр вірус (ЕБВ) є одним з найбільш відомих етіологічних агентів, що викликає вірусний тонзиліт. ЕБВ передається через інфіковану слину повітряно-краплинним шляхом, виділяючись з організму хворого або вірусоносія з орофарингеальним секретом («хвороба поцілунків»). Ризиком розвитку важкого перебігу симптомів є вік пацієнта на момент первинного інфікування. Це має важливе значення, оскільки за останні 15 років вік пацієнтів з первинним дебютом ЕБВ-інфекції збільшився, що призвело до зростання ризику розвитку тяжкого перебігу.

Відомо, що ЕБВ колонізує мигдалики здорових людей з частотою виявлення 28% [8-10], викликаючи збільшення мигдаликів із наявністю сірого нашарування в поєднанні з гіперемією, лихоманкою, передньо-шийною лімфаденопатією, гепатоспленомегалією та загальною втомою [4], [9-13]. Білий тонзиллярний ексудат, який іноді навіть покриває язик, відрізняє інфекційний мононуклеоз від більш плямистого нальоту, що спостерігається при бактеріальному тонзиліті. Піднебінні петехії спостерігаються у 50% випадків хворих на ЕБВ-інфекцію. Важливим і небезпечним проявом ЕБВ інфекції є наявність такого симптому, як гепатоспленомегалія, при якому

пацієнтам рекомендовано уникання активних видів спорту під час захворювання та 6 місяців після одужання, оскільки є загроза розриву селезінки. При постановці клінічного діагнозу керуються не лише даними об'єктивного обстеження, а й серологічними методами, такі як тест на виявлення гетерофільних антитіл та повний аналіз крові з ручним підрахунком формули. Проблемою діагностики є те, що в менше 60% пацієнтів виявляється позитивний тест протягом перших двох тижнів захворювання [4, 10-11]. Пікові титри ЕБВ спостерігаються під час гострої фази інфекції, однак пацієнти можуть бути дуже заразними для оточуючих до 180 днів після появи симптомів.

З метою диференційної діагностики враховують дані історії хвороби пацієнта, клінічні симптоми та дані лабораторних обстежень [14]. У пацієнтів з явними клінічними проявами захворювання діагноз може бути підтверджений за допомогою бактеріального посіву матеріалу з мигдаликів або швидкого тесту на визначення антигену. В той час як навіть позитивні результати лабораторних тестів, таких як С-реактивний білок (СРБ), серологічні показники, такі як позитивні титри антистрептолізину-О, або мазки з мигдаликів (швидке визначення антигену або мікробіологічне культивування) не підтверджують тонзиліт у пацієнтів з безсимптомним перебігом [14].

Для швидкого виявлення БГСА можна застосовувати так звані тести на швидке визначення антигену. Більшість із них є оптичними імуноаналізами або методами імуноферментного аналізу, або ж методами латексної аглютинації. Швидкі тести базуються на ідентифікації антигену БГСА. Більшість швидких тестів оптимізовані виключно для ідентифікації БГСА у мазках з глотки. Чутливість і специфічність швидкого тесту для ідентифікації БГСА варіює від 65,6 до 96,4% і від 68,7 до 99,3% відповідно, залежно від виробника та виконання тесту користувачем [15-17]. Однак, специфічна чутливість швидкого тесту є нижчою порівняно з бактеріальним посівом матеріалу з мигдаликів [18]. Таким чином, швидкі тести рекомендовані до

використання в країнах з низькою захворюваністю на стрептококові захворювання [18]. До того ж, швидкі тести в більшості випадках використовуються лише у країнах із високим рівнем доходу, з причини того, що кожен із вище перелічених методів є досить дороговартісним не лише у закупівлі технічного забезпечення та апаратури, але й під час виконання тестів. У випадках негативних результатів швидкого тесту та підозри на бактеріальну інфекцію глотки слід спробувати ідентифікацію за допомогою бактеріального посіву матеріалу з мигдаликів. В основному, даний метод є менш дорогим, ніж процедури швидкого тестування. Однак, одним із недоліків культивування є саме час, необхідний для отримання результату. Окрім живильних середовищ та умов інкубації, чутливість культури також залежить від часу запису результатів (через 24 або 48 годин), якості наданого мазка, а також від інтерпретації відповідальною особою.

Враховуючи вище зазначені дані, рекомендовано використання клінічних шкал для диференційної діагностики тонзилофарингітів різної етіології. Шкала Центора є важливим методом скринінгу гострого тонзиліту, проте має вікове обмеження пацієнтами від 15 років. Модифікована шкала Центора, запропонована МакАйзеком, враховує вік і тому може використовуватися як у дорослих, так і у дітей [19-20]. Обидві шкали були розроблені для оцінки ймовірності того, що фарингіт має стрептококове походження, та для подальшої тактики та призначення лікування [21]. Ця система оцінки використовує такі критерії: наявність лихоманки, збільшення мигдаликів та/або наявність ексудату, шийна лімфаденопатія та відсутність кашлю. Кожен позитивний симптом оцінюється в один бал. Окрім того за оновленою шкалою з урахуванням віку пацієнта - додається один додатковий бал для вікової групи від 3 до 15 років та віднімається один бал для пацієнтів 45 років і старше [22-23]. У пацієнтів, які набрали від 0 до 1 бала, немає необхідності в подальшому обстеженні або призначенні антибіотиків. У пацієнтів, які набрали від 2 до 3 балів, можливе проведення швидкого стрептококового тесту та посіву з горла. У пацієнтів з кількістю балів 4 або

більше, лікарі повинні розглянути можливість проведення тестування та емпіричного призначення антибіотиків.

Лише у пацієнтів з оцінкою 3 і більше слід розглядати можливість швидкого тесту або культури, якщо це має значення. Це не рекомендується у пацієнтів з оцінкою 2 і менше, якщо у цих пацієнтів не спостерігається стійке захворювання або одностороннє виявлення [24].

У нещодавньому огляді та метааналізі порівнювали точність оцінок за даними клінічними шкалами у популяціях первинної ланки медичної допомоги, де поширеність БГСА коливалася від 4% до 44% [23]. Автори дійшли висновку, що нульовий бал за шкалою Центора або ≤ 0 за шкалою МакАйзека може бути достатнім для виключення БГСА-інфекції, але при більш високих показниках все одно необхідно проводити швидкий тест для виключення БГСА-фарингіту.

Проблема неналежного використання антимікробних засобів стоїть доволі гостро у сучасному сьогодні, зокрема й при інфекціях верхніх дихальних шляхів [25-26]. ГТФ є одним з найчастіших клінічних проявів ураження ВДШ, і доволі часто в амбулаторній практиці лікарі необгрунтовано призначають антибактеріальні препарати у випадках коли запальний процес не спричинений БГСА [27]. Варто зазначити також, що для діагностики гострого тонзилофарингіту, спричиненого бета-гемолітичним стрептококом групи А, дослідження крові мають нижчу чутливість і специфічність в порівнянні з клінічними ймовірнісними шкалами [28].

Діагноз гострого тонзиліту залишається переважно клінічним, а виокремити вірусну інфекцію від бактеріальної і досі залишається складним питанням. Таким чином, клінічні діагностичні підходи, особливо в умовах обмежених ресурсів, не втрачають актуальності і дозволяють, спираючись на результати діагностичних тестів, використати клінічний досвід в оптимізації етіотропного лікування дітей, хворих на ГТФ. Моніторинг сукупності симптомів захворювання, що відображає тяжкість його перебігу,

представляється доволі перспективним додатковим компонентом у діагностичному процесі.

Мета дослідження – оптимізувати діагностику гострого тонзилофарингіту у дітей шляхом вивчення сучасних особливостей перебігу та аналізу діагностичної цінності окремих клінічних симптомів.

Об’єкт дослідження: хворі на гострий тонзилофарингіт діти.

Предмет дослідження: клінічно-анамнестичні дані, результати оцінки клінічних симптомів за констеляційною таблицею оцінки тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту та шкалою МакАйзека.

Методи дослідження: клінічні (збір скарг та анамнестичних даних, об’єктивне обстеження), загальні (констеляційна таблиця оцінки тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту, клінічно-ймовірнісна шкала МакАйзека), математичні (статистична обробка отриманих даних на персональному комп’ютері в програмі «STATISTICA® for Windows 7.0»).

Завдання дослідження:

1. Провести клінічне обстеження 103 дітей, хворих на гострий тонзилофарингіт.
2. Виділити характерні ознаки та особливості клінічного перебігу стрептококового та Епштейн-Барр вірусного тонзилофарингіту в дітей.
3. Визначити діагностичну цінність та показники клініко-епідеміологічного ризику окремих клінічних симптомів у дітей, хворих на гострий тонзилофарингіт різної етіології.

Апробація результатів:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті» присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка, 18-20 квітня 2024р., м. Одеса. Доповідь на тему «Діагностична значимість результатів клінічного обстеження дітей з гостим тонзилофарингітом». Доповідач Мацкуляк Діана Дмитрівна.

2. Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference “Global Science: Prospects And Innovations”, 25-27.04.2024, Liverpool, United Kingdom 25-27 April 2024. «Діагностична цінність оцінки клінічних симптомів гострого тонзилофарингіту у дітей». Мацкуляк Д.Д., Горбатюк І.Б. – ст.42-44.

3. Proceedings of III International Scientific and Practical Conference “Perspectives Of Contemporary Science: Theory And Practice”, 28-30.04.2024, Львів, Україна. «Використання клінічної шкали МакАйзека у діагностиці гострого тонзилофарингіту у дітей за різного етіологічного чинника» – Мацкуляк Д.Д., Горбатюк І.Б. ст.135-136.

Практичне значення одержаних результатів:

1. Для підтвердження БГСА-тонзилофарингіту у дітей, за умови відсутності швидких тестів, використовують шкалу оцінки тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту, що за умови досягнення загальної суми балів $\geq 39,8$ з чутливістю 74,4%, специфічністю 68,2% підтверджує БГСА та вимагає стартового призначення антибактеріальної терапії.

2. Патогномонічними клінічними ознаками фарингіту, спричиненого Епштейн-Барр вірусом, слід визнати збереження на 5-7 добу, зокрема диспептичних проявів $\geq 1,5$ бала (ЧТ - 20,7%, СП - 99%, СШ 29,8% (95%ДІ 3,4-19,6)), катару верхніх дихальних шляхів ≥ 1 бала (ЧТ - 27,4%, СП - 92,3%, СШ 4,5% (95%ДІ 1,9-10,7)), лімфаденопатії ≥ 2 балів (ЧТ - 42,8%, СП - 87,1%, СШ 5,1% (95%ДІ 2,5-10,2)), що може бути підставою для відміни

антибактеріальної терапії, яка була призначена на старті лікування.

Наукова новизна:

1. Розширено діагностичні підходи до етіологічного визначення характеру гострого тонзилофарингіту у дітей.
2. Визначено діагностичну цінність окремих клінічних симптомів та ознак, а також оцінки за шкалою тяжкості гострого тонзилофарингіту, яка перевищує середньогрупове значення.
3. Проведено динамічний моніторинг клінічної маніфестації гострого тонзилофарингіту, що дозволяє більш раціонально підійти до використання антимікробних засобів, зокрема при високому ризику наявності Епштейн-Барр вірусного тонзиліту.
4. Напрацьовано рекомендації, які дозволяють в умовах відсутності швидких тестів, на підставі клінічних даних диференціювати стрептококовий і вірусний гострий тонзилофарингіт у дітей.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Інфекції верхніх дихальних шляхів (ІВДШ), такі як ларингіт, фарингіт, назофарингіт, риніт та тонзиліт є одними з найрозповсюдженіших захворювань серед дітей. Незважаючи на те, що ці захворювання в більшості випадків є самовиліковними і не є смертельно-небезпечними, симптоми цих захворювань можуть погіршуватися, що може призвести до погіршення якості життя.

Ряд досліджень повідомляють, що інфекції верхніх дихальних шляхів є одними з найпоширеніших захворювань [29-30]. Вперше з останні 30 років було комплексно оцінено захворюваність на ІВДШ у різних статевих та вікових групах на глобальному та регіональному рівнях [31]. Дане дослідження, яке засноване на даних Global Burden of Diseases (GBD) 2019, повідомляє, що за попередньою інформацією кількість вперше діагностованих звернень-випадків ІВДШ досягла понад 17 мільярдів у 2019 році, що відповідно становить близько 43% усіх випадків захворювань і травм. ІВДШ є досить важливим та поширеним проявом новітніх мутацій та персистуючої циркуляції понад 200 відомих штамів вірусів [32-33]. Глобальна епідемія захворюваності на ІВДШ може нести велику загрозу для здоров'я людини та не повинна ігноруватися суспільством.

Серед усіх вікових груп, діти віком до п'яти років мали найвищі показники захворюваності на ІВДШ, що відповідає даним попередніх досліджень [34]. Порівнюючи дані минулих масштабних оглядів, дорослі мали від двох до чотирьох епізодів застуди протягом одного року, в той час як у дітей цей показник сягнув шести-восьми [34].

Дослідження, що базується на основі GBD, акцентує увагу на тому, що на глобальному рівні у 2019 році в середньому було діагностовано близько 2,25 епізодів ІВДШ на одну особу на рік, тоді як у дітей до п'яти років

спостерігалось близько трьох епізодів. Також виявлено найвищу смертність, пов'язану з ІВДШ, серед літніх людей і дітей віком до п'яти років, що відповідає попереднім висновкам про те, що ІВДШ пов'язані з підвищеним ризиком ускладнень нижніх дихальних шляхів і смертей у вищеперелічених вікових групах [35-36].

На сьогоднішній день ряд науковців дійшли висновку про те, що захворюваність дітей в Україні прогресивно збільшується на фоні формування регресивного типу вікової структури населення, що в свою чергу наводить на кількісне зменшення чисельності населення дитячого віку [37].

Проведено оцінку структури захворюваності органів та систем від найбільш до найменш розповсюджених. Аналізуючи статистичні дані, було створено своєрідний рейтинг захворюваності, котрий мав наступний вигляд: I місце - хвороби органів дихальної системи, II місце - органів травної системи, III - зорового аналізатора та додаткового апарату, IV - органи ендокринної системи, V - кістково-м'язової системи і сполучної тканини. Значну поширеність хвороб органів дихання в багатьох випадках зумовлюють вікові фізіологічні та анатомічні особливості, а також функціонування імунної системи дітей [37]. До причин поширеності також можна віднести низький рівень обізнаності дорослого населення (тобто батьків) про необхідність проходження періодичних профілактичних оглядів у лікаря-педіатра.

Згідно з даними ретроспективного дослідження визначено поступову прогресію захворюваності на хвороби органів дихання впродовж 2009-2017 рр.: захворюваність на гострий фарингіт та тонзиліт зросла - на 35%, гострий ларингіт та трахеїт - на понад 20%, алергічний риніт збільшилась - 35,2%, а поширеність - на 21,4% [38].

На фоні підвищення захворюваності на окремі гострі ураження дихальної системи, спостерігається тенденція до зменшення розповсюженості рекурентних захворювань в структурі дитячого населення України. З урахуванням даних дослідження було виявлено зниження

захворюваності у дітей віком від народження до 17 років на рекурентні хвороби піднебінних мигдаликів та аденоїдів на - 19,2%, а поширеності - на 16,4%.

Дані взяті зі статистичного обліку державних звітів згідно з зверненнями до лікувальних профілактичних хакладів (ЛПЗ), не враховуючи показники звернень до приватних медичних закладів, кількість яких щоденно зростає, тому показники захворюваності та поширеності ІВДШ можуть бути хибними та вищими.

Мигдалики є важливою складовою імунної системи організму. Знання анатомічних та фізіологічних особливостей даного органу дозволить краще зрозуміти клінічний перебіг захворювань дихальних шляхів, а саме тонзиліту та фарингіту. Незважаючи на різні клінічні прояви дані захворювання об'єднує подібний етіопатогенез та співдружній перебіг, у зв'язку з чим використовують термін "тонзилофарингіт".

Піднебінні мигдалики - це лімфоєпітеліальні органи, розташовані на межі ротової порожнини та ротоглотки. Вони розташовані таким чином, щоб стратегічно служити вторинними лімфоїдними органами, ініціюючи імунну відповідь на антигени, що потрапляють в організм через рот або ніс. Найбільша імунологічна активність мигдаликів спостерігається у віці від 3 до 10 років [39], згодом демонструючи вікову інволюцію [40].

Епітелій мигдаликів є покривним та сітчастим, містить систему спеціалізованих каналів, вистелених "М"-клітинами. Дані клітини функціонують захоплюючи антигени у везикули і транспортуючи їх в лімфоїдні фолікули. В екстрафолікулярній ділянці інтердигітуючі дендритні клітини та макрофаги проводять обробку антигенів, представляючи їх Т-лімфоцитам-хелперам. Т-хелпери стимулюють проліферацію фолікулярних В-лімфоцитів і їх перетворення в антитілоекспресуючі В-клітини пам'яті, які здатні мігрувати в носоглотку та інші місця, або плазматичні клітини, які виробляють антитіла і вивільняють їх в просвіт крипт [41].

Незважаючи на те, що всі 5 ізотипів імуноглобуліну (Ig) виробляються в піднебінних мигдаликах, IgA є, мабуть, є найважливішим продуктом імунної системи мигдаликів. У своїй димерній формі IgA може приєднуватися до трансмембранного секреторного компонента, утворюючи секреторний IgA, який є важливим компонентом імунної системи слизової оболонки верхніх дихальних шляхів. Секреторний компонент виробляється тільки в екстратонзиллярному епітелії, але мигдалики виробляють імуноцити, що містять вуглевод J-(приєднувальний) ланцюг, який є необхідним компонентом для зв'язування мономерів IgA один з одним та з секреторним компонентом, а також є важливим продуктом активності В-клітин у фолікулах мигдаликів [42].

Швидкий ріст піднебінних та глоткових мигдаликів зумовлений їхньою імунологічною активністю. Достеменно невідомий механізм їхнього росту, проте прийнято вважати, що це відбувається завдяки взаємодії з екзогенними антигенами, які потрапляючи в організм стимулюють утворення гермінативних (зародкових) центрів, розростання лімфоїдної тканини та збільшення паренхіми мигдаликів.

Максимальних розмірів піднебінні та глоткові мигдалики досягають у дітей віком приблизно 6-ти років та в пубертатному періоді з подальшою тенденцією до редукції внаслідок заміщення фіброзною тканиною, і, як наслідок, жировою атрофією до 8-10 років та дорослого віку [43].

Взаємодія з антигенами, що відбувається на початковій фазі швидкого росту, може призвести до імунологічної отоларингологічної патології, а саме: рекурентного тонзиліту чи аденоїдиту, риносинуситу, рецидивуючого середнього отиту, алергічних захворювань [44].

Окрім хронічних імунологічних ускладнень, характерні також механічні обструкції рото- та носоглотки, які включають в себе порушення дихання або обструктивне апное під час сну, внаслідок гіпертрофії мигдаликів, а також механічні обструкції носа, що проявляються

риносинуситом, рецидивуючим середнім отитом у зв'язку зі збільшенням аденоїдів та блокуванням хоан чи євстахієвої труби.

Механізм розвитку даних патологій невідомий, проте існують теорії генетичної схильності, інфекційного чинника, впливу навколишнього середовища, а також аномальної імунної відповіді [45-46]. Відомо, що мигдалики є імунологічним Бар'єром при потраплянні чужорідних агентів в носову чи ротову порожнину, проте тонзиліт та аденоїдит виникають саме тоді, коли дані структури недостатньо виконують свою функцію, дозволяючи антигенам проникати в крипти та розмножуватися місцево до тих пір, поки імунна система не запусить більш потужний каскад імунної відповіді [47], [48]. При рецидивуючій інфекції може виникати місцева імуносупресія, яка включає в себе зміни ретикулярного епітелію з порушенням знищення антигенів та незрілість антигенпрезентуючих клітин, що унеможлиблює виконання ефективної імунної відповіді [48-49]. Дане відкриття обґрунтоване Chen та іншими вченими, які змогли показати наявність процесу клітинного старіння або ж сенесценції в епітелії (переважно макрофагах) та інтерфолікулярній області (переважно Т-клітинах) у зразках пацієнтів з рецидивуючим тонзилітом [45]. При порівнянні зразків пацієнтів з гіпертрофією мигдаликів, сенесценція спостерігалася в гермінативних центрах (переважно макрофаги) та інтерфолікулярній області. Процес клітинного старіння свідчить про патологічну імунну відповідь, що в свою чергу може спричинити порушення процесів фагоцитозу та знешкодження патогенних чинників, а також до надмірного росту фолікулів через акумулювання лімфоїдних клітин [45].

Утворення біоплівок зумовлює стійкість до виживання антигенів та зниження імунологічної активності глоткових та піднебінних мигдаликів [50-51]. Вважається, що полімікробний мікробіом виникає в умовах вогнищ хронічної патології, незважаючи на те, що найпоширеніші запальні цитокіни та бактерії пов'язані з визначеними патологіями [52-56].

У 70-95% випадків збудниками гострого тонзиліту є вірусна інфекція, а саме вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), аденовіруси, віруси грипу та парагрипу, цитомегаловіруси (ЦМВ). Відомо, що бактеріальні агенти викликають запалення мигдаликів і глотки у дітей в 15-30% випадків. У імунологічно компетентних дітей найбільш поширеним бактеріальним збудником є бета-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА) [57]. Відомі й інші збудники бактеріального фарингіту, а саме стрептокок групи С і групи G, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* і *Arcanobacterium haemolyticum*, хоча і значно рідше [58]. При виборі тактики лікування важливо диференціювати бактеріальну та вірусну етіологію захворювання.

Полімікробна флора, що містить як аеробні, так і анаеробні бактерії, була виявлена в культурах мигдаликів у випадках рецидивуючого фарингіту, а у дітей з рецидивуючим тонзилітом, викликаним БГСА, виявлено й деякі інші бактеріальні популяції. Інші конкуруючі бактерії були виявлені в меншій кількості, що забезпечує менше перешкод для інфекції БГСА. *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* та *Haemophilus influenzae* є найпоширенішими бактеріями, виділеними при первинному тонзиліті, а *Bacteroides fragilis* є найпоширенішою анаеробною бактерією, виділеною при рецидивуючому тонзиліті [59]. Мікробіологія рецидивуючого тонзиліту у дітей та дорослих різна; у дітей частіше зустрічається БГСА. Крім того, у дорослих частіше зустрічаються бактерії, що виробляють бета-лактамазу.

Полімікробна бактеріальна популяція спостерігається у більшості випадків рекурентного тонзиліту, особливо були виявлені альфа- та бета-гемолітичні стрептококи, *H. influenzae*, *S. aureus* та *Bacteroides* [60]. Вважається, що існує зв'язок між розміром мигдаликів і рекурентним бактеріальним тонзилітом. Цей зв'язок базується як на аеробному бактеріальному навантаженні, так і на абсолютній кількості В- і Т-лімфоцитів. *H. influenzae* є бактерією, яка найчастіше виділяється при гіпертрофії мигдаликів і аденоїдів.

Було оглянуто та оцінено дані щодо обсягів захворювань, спричинених БГСА, опубліковані у 2005 році. Вважається, що щорічно в світі діагностується більше 616 мільйонів випадків тонзилітів, спричиненого БГСА [61]. З тих пір було опубліковано лише один систематичний огляд та мета-аналіз частоти болю в горлі та болю в горлі, спричиненого БГСА, який повідомив про частоту тонзиліту, спричиненого БГСА, у 10,8 епізодів на 100 випадків з шести досліджень [62].

Автори, котрі проводили наступний оновлений мета-аналіз даних випадків захворюваності на БГСА у 2020 році встановили, що глобальна оцінка у 288,6 мільйона випадків болю в горлі, спричиненого БГСА, серед дітей віком 5–14 років є нижчою за глобальну оцінку у 446 мільйонів випадків серед дітей 5–14 років, опубліковану у 2005 році [62]. Остання оцінка базувалася на показниках захворюваності 40 випадків на 100 дитячих епізодів у країнах з низьким та середнім рівнем доходу та 15 випадків на 100 епізодів у країнах з високим рівнем доходу. Однак встановити значну різницю у показниках захворюваності між країнами з низьким та середнім й високим рівнем доходу за даними досліджень, включених в оновлений мета-аналіз, було неможливо [63].

ІВДШ, викликані БГСА, можуть спричиняти ряд серйозних інфекційних ускладнень, таких як перитонзиллярний абсцес (ПТА) або інвазивні інфекції; а також можуть призводити до постінфекційних ускладнень, включаючи гострий постстрептококовий гломерулонефрит (ГПСГ), гостру ревматичну лихоманку (ГРЛ), ревматичну хворобу серця (РХС) та педіатричний аутоімунний нейропсихіатричні порушення, асоційовані з стрептококовою інфекцією (PANDAS). Існує досить обмежена база сучасної інформації про глобальний обсяг всіх захворювань, пов'язаних із БГСА. За оцінками 2010 року, щорічно ревматична хвороба серця спричиняє більше 345,000 смертей [64], дана цифра була додана до попередніх оцінок, де інвазивна інфекція БГСА спричиняє більше ніж 163,000 смертей [61]. БГСА був визначений як п'ятий найбільш смертельний

патоген у світі [64, 65]. Вакцини проти БГСА могли б значно зменшити чисельність захворюваності. Більше того, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) підкреслює потенційну роль вакцин проти БГСА у зменшенні призначення антибіотикотерапії в лікуванні передбачуваного болю в горлі, спричиненого БГСА [66], що могло б вплинути на зменшення рівнів антибіотикорезистентності та пов'язаних із нею ускладнень.

Незважаючи на високий глобальний тягар захворювань, спричинених БГСА, та існування кількох перспективних вакцин-кандидатів на ранній стадії розробки, інвестиції в завершальну стадію розробки цих варіантів не знаходять [67].

Ускладнення БГСА, а саме перитонзиллярний абсцес (ПТА) зазвичай виникає у підлітків та дорослих, не виключаючи можливості появи його в ранньому віці. Фарингіт є проявом багатьох інфекцій верхніх дихальних шляхів. Від 2,5% до 10,9% виявлені в статусі носіїв. Вченими доведено, що поширеність стану бактеріоносійства БГСА серед школярів становила 15,9% [68, 69]. Відповідно до Herzon et al., ускладнення в дітей перитонзиллярним абсцесом становить майже третину всіх випадків [70].

Було доведено сезонні та вікові варіації в частоті та причині ПТА. Висновки вищезгаданого автора вказують, що частота ПТА зростала серед дітей, досягаючи піку в підлітковому віці, а потім поступово знижувалася до старечого віку. Також було виявлено, що дівчата до 14 років частіше хворіли на ПТА, ніж хлопчики, з подальшою інверсією: даний стан частіше зустрічався у чоловіків, ніж у жінок [71]. Окрім того, виявляється значно вища частота *Fusobacterium necrophorum* порівняно з БГСА у пацієнтів віком 15-24 роки з ПТА. Однак частота БГСА була значно вищою, ніж *F. necrophorum* у дітей віком 0-9 років [71]. Зауважено, що частота ПТА незначною мірою змінилася відповідно до сезонності; поширеність БГСА була значно більшою взимку та весною, ніж влітку, тоді як *F. necrophorum* частіше зустрічався влітку, аніж взимку [71]. Завдячуючи щорічному прогресу в медичній сфері, покращенню методик лікування як

консервативних, так і хірургічних, ускладнення, що спричинені БГСА-тонзилітом є рідкісним явищем [72].

Епштейн-Барр вірус вражає 95% людського населення і зазвичай має безсимптомний перебіг, або у випадку підлітків та людей молодого віку може маніфестувати у вигляді проявів інфекційного мононуклеозу з лихоманкою, тонзилітом, лімфаденопатією та спленомегалією [73]. ЕБВ частіше призводить до латентної інфекції, яка пов'язана з багатьма захворюваннями людини, такими як аутоімунні захворювання, імунодефіцит або деякі види ракового процесу [74-76]. ЕБВ був виявлений у 21,4% педіатричних пацієнтів, причому позитивні результати у 2021-2022 рр. (9,0~16,0%) були набагато нижчими, ніж у 2017-2020 рр. (26,9~30,1%) [77].

Рівень ЕБВ був найнижчим у віці 0-1 року, потім поступово зростав серед дітей старшого віку, а серопоширеність ЕБВ перевищувала 50% у дітей китайської популяції віком до 3 років [78-79]. Частка ЕБВ була найнижчою серед немовлят віком менше 1 року, в той час як у дітей віком понад 10 років відмічалось помітне зростання з 2017 по 2022 роки. Більшість дітей у країнах, що розвиваються, інфікуються ЕБВ у дитинстві, на відміну від розвинених країн, де інфікується в підлітковому віці [80].

Серед дітей та підлітків за останні десятиліття було виявлено значне зниження розповсюдженості ЕБВ [81], а пізній вік при первинному інфікуванні асоціювався з вищим ризиком розвитку інфекційного мононуклеозу та важких його проявів [82]. Під час первинного інфікування ЕБВ персистує у вигляді латентної інфекції у В-клітинах пам'яті, що характеризується обмеженою експресією вірусних латентних генів [83]. Загальні показники серопоширеності ВЕБ серед дітей та підлітків, здається, знижуються в деяких популяціях, що свідчить про те, що кількість населення, що перебуває під загрозою ускладненої первинної інфекції ВЕБ, може збільшуватися [81, 84-85].

Клінічними особливостями гострого тонзиліту є раптова маніфестація даної симптоматики: біль та дискомфорт у горлі (з утрудненим ковтанням

або без нього), гіперемія та збільшення мигдаликів (з можливою наявністю нашарування), збільшення здебільшого шийних, проте можливо й інших груп лімфовузлів, лихоманка та загальне нездужання.

За даними літератури [86-87] відомо, що лімфаденіт, гепатоспленомегалія, ексудація, біль у горлі є більш характерними симптомами для групи ЕБВ/ЦМВ, і відповідно частота проявів даних симптомів суттєво відрізняється порівняно з групою не-ЕБВ/ЦМВ. Крім того, було виявлено, що кашель і виділення з носа значно рідше проявлялися в групі ЕБВ/ЦМВ порівняно з групою не-ЕБВ/ЦМВ [88].

На даний момент, гостро стоїть питання доцільності призначення антибіотикотерапії у випадках діагностованих тонзилофарингітів, оскільки навіть не дивлячись на те, що гострі тонзилофарингіти зазвичай вірусної етіології, призначення антибіотиків в клінічній практиці відбувається в 76% випадків, що протирічить міжнародним рекомендаціям та сприяє появі нових стійких штамів бактерій, котрі не реагують на лікування [89].

Причиною активного використання антибіотиків в лікуванні ІВДШ певною мірою є страх лікарів перед розвитком бактеріальної суперінфекції, а також - труднощі в диференціації вірусних і бактеріальних інфекцій на основі симптомів захворювання. Європейські звіти щодо антибіотикорезистентності доводять стрімке зростання рівнів грампозитивних та грамнегативних бактерій з найбільшими показниками резистентності в південних та східних регіонах. Ці дані показують необхідність доцільного використання антибіотиків та ретельного моніторингу їхнього призначення [90].

Підсумовуючи вищевказані недоліки лікування тонзилофарингіту, стоїть питання про значимість диференційної діагностики даного захворювання в залежності від етіології інфекційного процесу та використання алгоритмів, які змогли б достовірно ідентифікувати специфічні збудники [91].

З метою полегшення діагностики рекомендуються системи оцінки, такі як клінічна шкала МакАйзека або Центора. Оцінка за шкалою Центора (діапазон 0-4) розраховується на основі чотирьох клінічних параметрів, кожен з яких оцінюється в один бал: набряк мигдаликів, передньо-шийна лімфаденопатія або лімфаденіт, лихоманка (понад 38 °С) та відсутність кашлю. Оцінка за шкалою МакАйзека (діапазон від -1 до 5), яку також називають модифікованою шкалою Центора, додає вік як додатковий критерій, додаючи один бал для пацієнтів віком від 3 до 14 років і віднімаючи один бал для пацієнтів віком 45 років і старше. Таким чином, шкала Центора (для осіб віком ≥ 15 років) та МакАйзека (застосовується для дітей віком 3–14 років) передбачають оцінку ймовірності стрептококової інфекції за допомогою клінічних параметрів. Антибіотикотерапія показана при ймовірному бактеріальному походженні та оцінці за шкалою Центора або МакАйзека ≥ 3 [92-93].

Було виявлено, що найбільш часто описаними критеріями шкали МакАйзека є лімфаденопатія та гіперемія мигдаликів, що свідчить про те, що ці критерії є важливими для діагностики та початку антибіотикотерапії при гострому тонзилофарингіті, оскільки вони дозволяють запідозрити ймовірність інфікування БГСА, саме тому варто зафіксувати в історії хвороби пацієнта проведення об'єктивного обстеження ротоглотки для оцінки наявності або ж відсутності цих критеріїв. Виключно клінічні ознаки не несуть 100% специфічності в постановці діагнозу, проте є допоміжними на етапі очікування результатів додаткових методів обстеження. Доведено, що чим вищий бал або наявність цих критеріїв, тим вищим є ризик інфікування БГСА [94]

Дослідженнями, що включали найбільшу кількість учасників, були дослідження Noshiyama et al. (2018) та Fine et al. (2012), за якими слідують Fornes et al. (2019), порівнюючи результати яких, було доведено ефективність використання шкали МакАйзека у діагностиці гострого тонзилофарингіту, як предиктора інфекції БГСА. В даному дослідженні наголосили на тому, що

дана шкала є ефективною саме для проведення диференційної діагностики між бактеріальною та вірусною етіологією ГТФ з подальшим обґрунтуванням призначення терапії з метою уникнення нераціонального призначення антибіотикотерапії [94].

У педіатричній практиці для підтвердження інфікування БГСА рекомендується використовувати швидкий тест на виявлення антигенів, оскільки він простий у використанні, швидкий у виконанні та високоспецифічний [95]. В даний час швидкий антигенний тест на БГСА є найпоширенішим методом діагностики стрептококового фарингіту та тонзиліту в практиці первинної медичної допомоги. Цей тест можна провести в амбулаторній поліклініці, результат буде доступний протягом 5-10 хвилин зі специфічністю більше 95% і чутливістю 76-87% [58]. Через низьку чутливість швидкого тесту і тривалий час виконання посіву клініцисти стикаються з дилемою: призначати антибіотики чи ні [95]. Американська академія педіатрії рекомендує антибактеріальну терапію у разі позитивного результату тесту [96].

У випадку негативного тесту і клінічної підозри на стрептококовий тонзилофарингіт рекомендується проведення забору мазка з горла для підтвердження етіології процесу. Забір зразка з горла є "золотим стандартом" для діагностики стрептококового тонзилофарингіту. У ідеальних умовах чутливість цього методу для БГСА становить 90%, а специфічність - 99%. У реальних умовах його чутливість коливається від 29 до 90%, а специфічність - від 76 до 99% [58].

У когорті одного з досліджень було проведено бактеріологічний посів матеріалу з мигдаликів. Позитивний результат на БГСА був виявлений лише у 2,48% від загальної когорти. Це дещо нижче, ніж 15-30%, про які повідомляється в літературі, але корелює з дослідженнями, які підкреслюють переоцінку БГСА при тонзилітах [2, 97-101].

Використання тесту ампліфікації нуклеїнових кислот в даний час не є поширеним для діагностики гострого фарингіту; однак, в умовах надання

медичної допомоги він є ефективним, оскільки може забезпечити високу чутливість і специфічність, а також короткотривалість отримання результату для встановлення достовірного діагнозу [95].

У багатьох країнах світу через відносно високу вартість цих молекулярних тестів, відсутність спеціальної підготовки та належного фінансування використання швидкого тесту в медичних установах лікарями або їхнім персоналом, ймовірно, залишається великою дилемою [102].

Лікарі первинної медичної допомоги в Україні мають обмежені можливості використання швидкого тесту. Замість цього Клінічна настанова закликає до широкого застосування критеріїв Центора або МакАйзека практикуючими лікарями. Крім того, ряд досліджень не виявило чітких переваг антигенних тестів і використання клінічного балу порівняно з клінічним балом самим по собі [103].

Зміни в аналізі крові при БГСА включають в себе підвищення рівнів таких показників як нейтрофілів, лімфоцитів і лейкоцитів, а також гострофазових показників, такі як СРБ, які є рутинними неспецифічними показниками запального процесу [104].

Проте ці дані не дозволяють чітко віддиференціювати етіологію інфекційного процесу. Останнім часом зростає інтерес до Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR (співвідношення нейтрофілів до лейкоцитів, СНЛ), як маркера запалення.

Недавнє дослідження з Туреччини, в якому взяли участь 150 дітей, показало значно вищі значення лейкоцитів, СНЛ і СРБ у педіатричних пацієнтів із позитивним БГСА; однак вибірка була відносно невеликою, при цьому частка позитивних за культурою та швидкими тестами БГСА становила 7,3 і 9,2% відповідно [105].

Для діагностики ЕБВ використовують визначення антитіл проти ЕБВ (імуноглобулін G (IgG)): ЕБВ-дифузні (Д) IgG, які збільшуються протягом трьох-чотирьох тижнів і можуть зберігатися до трьох-чотирьох місяців, і ЕБВ-рестриктивні (Р) IgG, які можуть залишатися на високому рівні до двох

років [106-107]. IgG залишаються позитивними протягом усього життя пацієнтів, тоді як IgM зникають протягом декількох тижнів, хоча їх рівні можуть зберігатися протягом декількох місяців [108]. В імунокомпетентних пацієнтів антитіла до капсидного антигену - VCA IgG, VCA IgM та антитіла до ядерного антигену EBNA-1 IgG є найбільш використовуваними маркерами для диференціації гострої інфекції від перенесеної в минулому [109]. Типи та рівні антитіл у осіб з ослабленим імунітетом можуть змінюватися в динаміці захворювання, при цьому можуть виявлятися атипові профілі [110-111]. Тому в цих випадках виявлення антитіл може не мати вирішального значення. Існує 32 можливих серологічних патерни антитіл проти ЕБВ, які можуть утворюватися, тому існує висока ймовірність неправильної інтерпретації, і це залишається складним завданням для лікарів [111-114].

Згідно з проведеними дослідженнями з використанням серологічних тестів, було виявлено, що 37,60% пацієнтів були інфіковані ЕБВ або ЦМВ (30,17% ЕБВ, 2,48% ЦМВ і 4,96% ЦМВ або ЕБВ). Дані результати відповідають літературі, яка оцінює поширеність ВЕБ у дітей з тонзилітом від 9 до 58% [2, 115].

Тест на гетерофільні антитіла (неофіційна назва - "моноспот-тест") був вперше запроваджений у 1932 році [116]. Це найпоширеніший серологічний тест, який вважається простим та чутливим діагностичним тестом на інфекційний мононуклеоз [108, 116-117]. Однак цей тест часто замінюють, натомість використовуючи тести аглютинації латексу, які є сучасними альтернативами, що виявляють опосередковану сироваткою крові аглютинацію латексних кульок, покритих гетерофільними антигенами великої рогатої худоби (моноспот-аналіз), а також імуноферментним аналізом (ІФА) [107-108, 116-117]. Лише приблизно 10%-30% дітей віком до двох років та 50% дітей віком від двох до п'яти років мають позитивний результат даного тесту [118-119]. Окрім високої частоти хибнонегативних результатів у дітей, даний тест має й інші недоліки, включаючи

неспецифічність, що може призвести до хибнопозитивних результатів при інфекціях, не пов'язаних з ВЕБ (таких як вірусний гепатит, краснуха, малярія та ВІЛ), злоякісних новоутвореннях та аутоімунних розладах [108, 111, 114, 119].

Проаналізовано показники аналізу крові та віку, згідно яких виявлено, що середні рівні гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) та гаптоглобіну (ГПТ) були достовірно вищими у пацієнтів з ЕБВ/ЦМВ, тоді як середні рівні С-реактивного білка (СРБ) були в середньому нижчими. Цей висновок підтверджується літературними даними, які свідчать, що понад 80% пацієнтів з інфекційним мононуклеозом, спричиненим ЕБВ/ЦМВ, мають підвищений рівень печінкових ферментів, що може бути використано як діагностичний маркер інфекційного мононуклеозу [120]. Системна реакція організму на вірусну інфекцію пояснює підвищення рівня трансаміназ, оскільки відбувається пошкодження тканини печінки, що спричинене перипортальною лімфоцитарною інфільтрацією та активованими клітинами Купфера [121].

Кілька досліджень показали, що рівень СРБ вищий при бактеріальних, ніж при вірусних інфекціях верхніх дихальних шляхів [122].

Крос-секційне дослідження у п'яти країнах (Австралія, Німеччина, Швеція, Велика Британія та США) показало різницю в рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з гострим тонзилітом в різних країнах світу. Крім того, у рекомендаціях було виявлено різне тлумачення тих самих наукових досліджень. Відмінне сприйняття лікарів з країн з низьким ризиком ревматичної лихоманки щодо ведення пацієнтів з гострим тонзилітом свідчить про необхідність узгодження підходів до досягнення найкращої практики. Основні принципи раціонального використання антибіотиків у дітей з гострим тонзилітом описані в Клінічній настанові заснованій на доказах (2017) [123].

Лікування інфекційного мононуклеозу, збудником якого може бути ЕБВ, характеризується уже вищезазначеним надмірним застосуванням

антибіотиків. Достатньо важке питання диференційної діагностики інфекційного мононуклеозу та інших патогенів, незважаючи на те що, дане захворювання має деякі типові симптоми (такі як ексудативний фарингіт, гепатоспленомегалія та лімфаденопатія). На практиці 53,10-72,69% пацієнтів з мононуклеозом отримують антибіотики у зв'язку з діагностованою бактеріальною інфекцією, незважаючи на те, що лікування є симптоматичним [124-125].

Важливо відзначити ризики неналежного використання антимікробних препаратів, що призводить до формування антибактеріальної резистентності та зростання вартості лікування [126]. Варто зазначити, що антибіотики можуть зменшити гнійні ускладнення та тривалість симптомів, однак, даний ефект незначний, оскільки тривалість симптомів скорочується лише на 16 годин [127]. Користь від антибіотиків, швидше за все, спостерігається в популяціях із високим ризиком ускладнень, особливо ревматичної хвороби серця та ревматичної лихоманки.

Сучасні схеми ерадикаційної терапії добре відомі [128], базуються на достатньо високій чутливості збудника до бета-лактамів. Пеніцилін або амоксицилін є препаратами вибору через їх вузький та спрямований спектр дії, рідкісні побічні ефекти та доступну вартість. Стійкість β -гемолітичного стрептококу *in vitro* до пеніциліну/амоксициліну у світі не описана. Згідно даних Кокрайнівського огляду [129] наразі не існує переконливих доказів переваг стосовно пеніциліну в лікуванні БГСА-ГТФ інших антибактеріальних засобів.

Отже, ГТФ і наразі залишеться актуальною і до кінця не вирішеною проблемою, що має міждисциплінарне значення, для вирішення якої потрібні зусилля у напрямку оптимізації діагностики та лікування дітей, покращення прогнозу захворювання, якості життя та скорочення потреби в хірургічному лікуванні шляхом впровадження в практику сучасних наукових даних, отриманих на засадах доказовості.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

Для досягнення мети дослідження та вирішення поставлених завдань методом простої випадкової вибірки на базі інфекційних боксованих відділень №1 та №2 ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» комплексно обстежено когорту із 103 дітей різного віку, хворих на гострий тонзилофарингіт, які знаходилися на стаціонарному лікуванні впродовж 2017-2019 рр. та 2022-2023 рр. Обстеження та лікування хворих дітей проводилося відповідно з протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 639 від 06.04.2021р.

Середній вік хворих становив $7,18 \pm 0,42$ роки, хлопчиків було 50,5% (n=52), дівчаток – відповідно 49,5% (n=51) ($P < 0,001$). Розподіл за віком групи обстежених хворих свідчив про переважання частки дітей дошкільного та раннього шкільного віку (59,2%), у ранньому віці ГТФ реєструвався у 20,3% випадків та в підлітковому віці – у 20,5%.

За місцем проживання розподіл був наступним: 66,12% (n=68) мешкали у місті та поселення міського типу, а решта (33,9%) (n=35) хворих – у сільській місцевості ($P > 0,05$).

Усім дітям проведене комплексне дослідження, серед якого групоформувальною ознакою була наявність або відсутність у мазках-відбитках або засіві з тонзиллярної поверхні β -гемолітичного стрептококу групи А (БГСА). Для експрес-діагностики стрептококової етіології гострого тонзилофарингіту використовували «Стрептатест» виробництва «Dextra Pharm» (Франція). Методика використання здійснювалася згідно інструкції виробника. При позитивному результаті тесту додаткових методів діагностики не використовували і вважали достатнім для етіологічного підтвердження БГСА, при отриманні негативного тесту проводили додаткове бактеріологічне дослідження матеріалу на відповідних живильних середовищах в бактеріологічній лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна

дитяча клінічна лікарня». Для підтвердження Епштейн-Барр вірусної етіології гострого тонзилофарингіту використовували серологічне дослідження шляхом імуноферментного аналізу IgM та IgG до VCA EBV. На підставі даного аналізу сформовано дві клінічні групи спостереження. Першу (I) з них утворили 63 хворих на Епштейн-Барр вірусний гострий тонзилофарингіт (ЕБВ ГТФ), а другу (II) сформувало 40 дітей із наявністю у мазках-відбитках/бактеріологічному засіві БГСА – група стрептококового гострого тонзилофарингіту (сГТФ).

У таблиці 2.1. наведена загальна клінічна характеристика груп порівняння.

Таблиця 2.1.

Загальна клінічна характеристика груп порівняння (M±m)

Клінічні групи	Кількість хворих	Стать (%)		Місце помешкання (%)		Вік (роки)
		хлопчики	дівчатка	місто	село	
I – ЕБВ ГТФ	63	60,3	39,7	73,1	26,9	6,8±0,51
II - сГТФ	40	35	65	55	45	7,8±0,74
P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: P – критерій Ст'юдента

Таким чином, за основними клінічними характеристиками групи були співставимі. В абсолютних числах у I клінічній групі хлопчиків було 38, а у II – 14. У сільській місцевості проживало відповідно 17 та 18 хворих. Дітей віком менше 7 років у I групі було 36, від 7-10 років – 14 та старше 10 років – 13. У II клінічній групі таких хворих було відповідно: 19, 9 та 12.

2.2. Методи об'єктивного дослідження

Дослідження проведене в паралельних клінічних групах порівняння, сформованих за принципом випадкової вибірки, методом «випадок-контроль», із дотриманням основних вимог до нього. Дизайн дослідження передбачав виявлення відмінностей у проявах клінічної симптоматики гострого тонзилофарингіту у дітей за різного етіологічного чинника.

При надходженні хворих до інфекційного стаціонару використовували клінічну констеляційну діагностику ймовірної наявності БГСА-тонзиліту запропоновану McIsaac [130].

Клінічні прояви гострого тонзилофарингіту (в балах) оцінювали за констеляційним принципом таким чином, що по мірі наростання тяжкості перебігу ГТФ збільшувалася сума балів розробленої нами шкали оцінки тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту (див. Додаток А). Наведена шкала складається з чотирьох блоків (скарги, загальні прояви хвороби, локальні зміни на мигдаликах, стан лімфатичних вузлів) та включає 30 клінічних ознак. Виразність кожної клінічної ознаки оцінювалася від 0 до 4 балів наступним чином: 0 балів – відсутність симптому, 1 бал – помірні прояви, 2 бали – середні, 3 бали – виражені, 4 бали – значно виражені прояви. Оцінка клінічних симптомів з калькуляцією балів здійснювалася щодня, впродовж 7 діб стаціонарного лікування. Таким чином, максимальна кількість балів, за найвиразнішої тяжкості всіх клінічних ознак могла сягнути 120 балів.

2.3. Методи статистичного аналізу

Отримані результати дослідження аналізувалися методом біостатистики та клінічної епідеміології, зокрема, за нормального розподілу величин та великих вибірках використовували параметричні методи аналізу, а в малих вибірках – непараметричні.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою пакету програм Statistica-v.7.0 (StatSoft, USA) та Excel XP для Windows. Для

порівняння середніх абсолютних значень використовували критерій Стьюдента (P_t), а для порівняння двох часток (y %) – критерій кутового перетворення Фішера (P_ϕ). Розбіжності вважали вірогідними при результатах $P_t/P_\phi < 0,05$. Вивчення діагностичної цінності тестів здійснювали за визначенням їх специфічності (СП), чутливості (ЧТ), передбачуваної цінності позитивного (ПЦпр) та від'ємного (ПЦвр) результатів та їх довірчих інтервалів (95%ДІ). Разом із тим визначали відношення правдоподібності при позитивному (ВП+) та негативному (ВП-) результатах тесту з наступним встановленням посттестової вірогідності події при позитивному (ПТВ+) та негативному (ПТВ-) результатах тесту. При проведенні популяційного аналізу оцінювали відносний ризик (ВР), атрибутивний ризик (АР), а також співвідношення шансів (СШ) реалізації події з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ).

2.4. Дотримання принципів біоетики

Дослідження проводили з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCHICH [131] із дотриманням етичних принципів та рекомендацій. Окрім того, брали до уваги декларативні документи Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) та наступні рішення Гельсінської декларації, представлені у матеріалах 1997-2013 рр. і рекомендації Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002 р.). Робота виконана на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (завідувач кафедри – проф. Колоскова О.К.) Буковинський державний медичний університет (ректор – проф. Геруш І.В.).

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ТОНЗИЛОФАРИНГІТУ У ДІТЕЙ ЗА РІЗНОГО ЕТІОЛОГІЧНОГО ЧИННИКА

3.1. Клініко-анамнестичні особливості перебігу гострого тонзилофарингіту у дітей.

З відомостей анамнезу встановлено, що обстежені діти народжувалися від I, II та III пологів. Так, у клінічній групі I від I пологів народилося 55,6%, від II – 34,9% та від III – решта 7,9%. У II клінічній групі відповідно цей показник складав 47,5%, 32,5% та 7,5% ($P>0,05$).

Щодо вакцинального анамнезу у пацієнтів I групи спостереження, встановлено, що 84,1 % дітей були вакцинованими згідно календаря щеплень, у решти дітей (15,9 %) були лише щеплення проти окремих інфекційних хвороб. У II групі спостереження 82,5% обстежених були вакциновані в повному обсязі, а 17,5% мали тільки незначну кількість необхідних щеплень для їхнього віку ($P>0,05$).

При проведенні аналізу алергологічного анамнезу відомо, що у переважної більшості дітей з ЕБВ ГТФ (88,9%) обтяжених факторів ризику не виявлено, і тільки в незначній частині дітей даної групи (11,1%) був наявний ризик алергії. У пацієнтів зі сГТФ вказівки на алергію реєструвалися дещо частіше (77,5%) у порівнянні з I групою спостереження ($P>0,05$).

Серед анамнестичних даних також встановлено, що обтяжений епідеміологічний анамнез у вигляді контакту з хворими на гострий тонзилофарингіт у I клінічній групі мав місце у 6,4 % дітей, а у II групі – у 17,5% спостережень ($P>0,05$). При цьому також встановлено, що 88,9% представників I клінічної групи відвідували дитячі установи дошкільного чи шкільного типу, і тільки 11,1% були неорганізованими. У II клінічній групі кількість дітей, які були організованими становила 87,5%, а решта – 12,5% знаходилися в домашніх умовах ($P>0,05$).

Діти із ЕБВ ГТФ та сГТФ виховувалися в умовах однакового соціально-економічного рівня сімей. Так, у I клінічній групі кількість дітей у яких мати мала вищу освіту становила 26,9%, батько – 33,3% випадків, а відсоток хворих у сім'ях, де батьки мали середню освіту мав місце у 73,1% та 65,1% спостережень. Серед хворих із сГТФ вища освіта у мами та батька реєструвалася у 25,1%, середня освіта – 7,5% у мами та 22,5% у батька ($P>0,05$).

При актуальному епізоді гострого тонзилофарингіту пацієнти з ЕБВ ГТФ зверталися до стаціонару в середньому на $4,84\pm 0,46$ добу від початку захворювання. При чому мінімальна доба від первинних проявів захворювання була 1, максимальна – 19. Щодо дітей зі стрептококовим ГТФ цей показник складав $3,56\pm 0,57$ (min – 1 доба, max – 21 доба) ($P>0,05$).

Для переважної більшості хворих I клінічної групи 73,02% був притаманний раптовий початок захворювання, у 26,98% випадків ознаки гострого тонзилофарингіту наростали поступово. У представників II клінічної групи відсоток гострого початку був дещо вищий – 92,31%, і лише у 7,69% дітей були ознаки поступового розвитку захворювання ($P>0,05$).

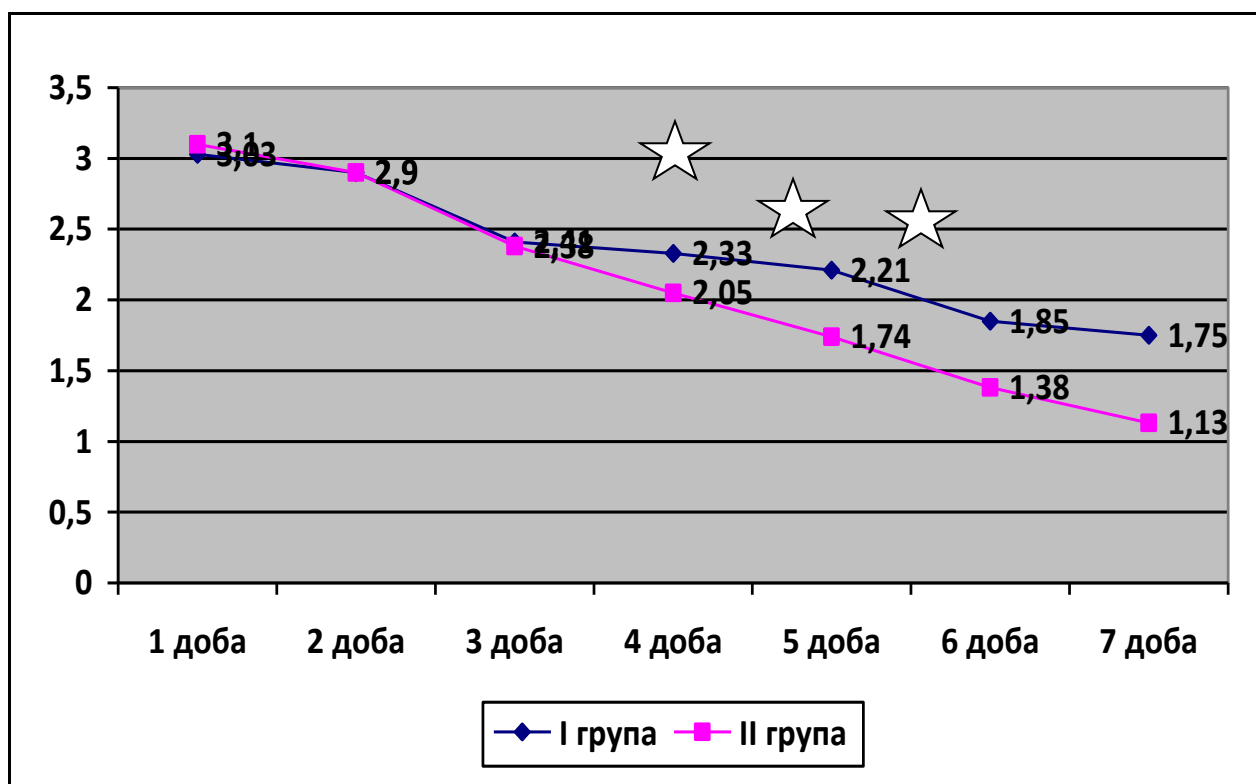
Початок захворювання в обох групах спостереження асоціювався з підвищенням температури тіла. В когорті дітей з ЕБВ ГТФ найчастіше реєструвалася лихоманка більше $38,5^{\circ}\text{C}$ - 76,19 %, у пацієнтів зі сГТФ - 56,41% ($P>0,05$). Підвищення температури тіла в інтервалі $37,6^{\circ}\text{C}$ – $38,4^{\circ}\text{C}$ мало місце у 11 дітей I клінічної групи (17,46 %) та у 15 хворих (38,46 %) II клінічної групи ($P>0,05$). Лихоманка у межах 37°C - $37,4^{\circ}\text{C}$ визначалася у 2 хворих I клінічної групи (3,17 %) та 2 дітей II клінічної групи (5,13 %) ($P>0,05$). У 3,17 % дітей ЕБВ ГТФ температурна реакція була в межах норми. Варто зазначити, що стрептококовий гострий тонзилофарингіт у в усіх випадках супроводжувався гіпертермічною реакцією.

3.2. Особливості клінічного перебігу гострого тонзилофарингіту у дітей за різного етіологічного чинника

Загальний стан пацієнтів I та II клінічних груп спостереження, на момент госпіталізації до інфекційних боксованих відділень №1 та №2 ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» у переважній більшості випадків був середньої важкості – 98,41 % та 97,5 % ($P>0,05$). По 1 випадку серед обстеженої когорти дітей в обох групах спостереження реєструвався важкий перебіг гострого тонзилофарингіту, що склало 1,59 % та 2,5 % ($P>0,05$).

При госпіталізації та впродовж 7 днів у обстежених дітей здійснювали бальну оцінку виразності основних симптомів гострого тонзилофарингіту використовуючи розроблену констеляційну шкалу оцінки тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту.

На рис.3.1 наведений динамічний аналіз виразності больового синдрому (у балах) упродовж тижня стаціонарного лікування.

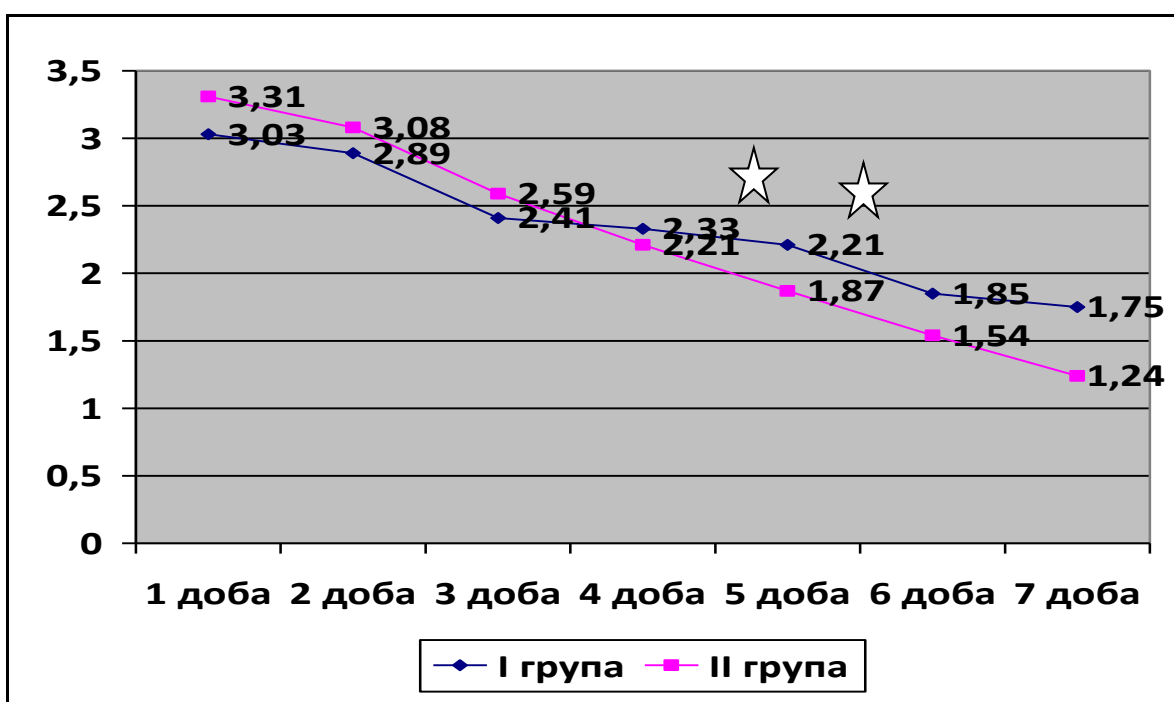


Примітка: ☆ ($P<0,05$)

Рис. 3.1. Динаміка виразності болю в горлі у дітей груп порівняння (в балах) у процесі стаціонарного лікування

При проведенному аналізі динаміки виразності болю в горлі у дітей впродовж 7 днів стаціонарного лікування встановлено достовірну різницю на 5-7 добу. Так, у дітей з ЕБВ гострим тонзилофарингітом виразність болю була вищою на 5 добу – $2,21 \pm 0,97$ бала, а у пацієнтів зі сГТФ – $1,74 \pm 0,71$ бала ($P < 0,05$), на 6 добу $1,85 \pm 0,8$ бала та $1,38 \pm 0,54$ ($P < 0,05$) відповідно, на 7-му добу $1,75 \pm 0,77$ бала та $1,13 \pm 0,34$ бала ($P < 0,05$) відповідно.

Біль в горлі супроводжувався утрудненням під час ковтання. Тому, вважалось доцільним оцінити виразність (в балах) дану ознаку впродовж 7-ми днів перебування в стаціонарі (рис. 3.2.)



Примітка: ☆ ($P < 0,05$)

Рис. 3.2. Динаміка виразності утруднення під час ковтання у дітей груп порівняння (в балах) у процесі стаціонарного лікування

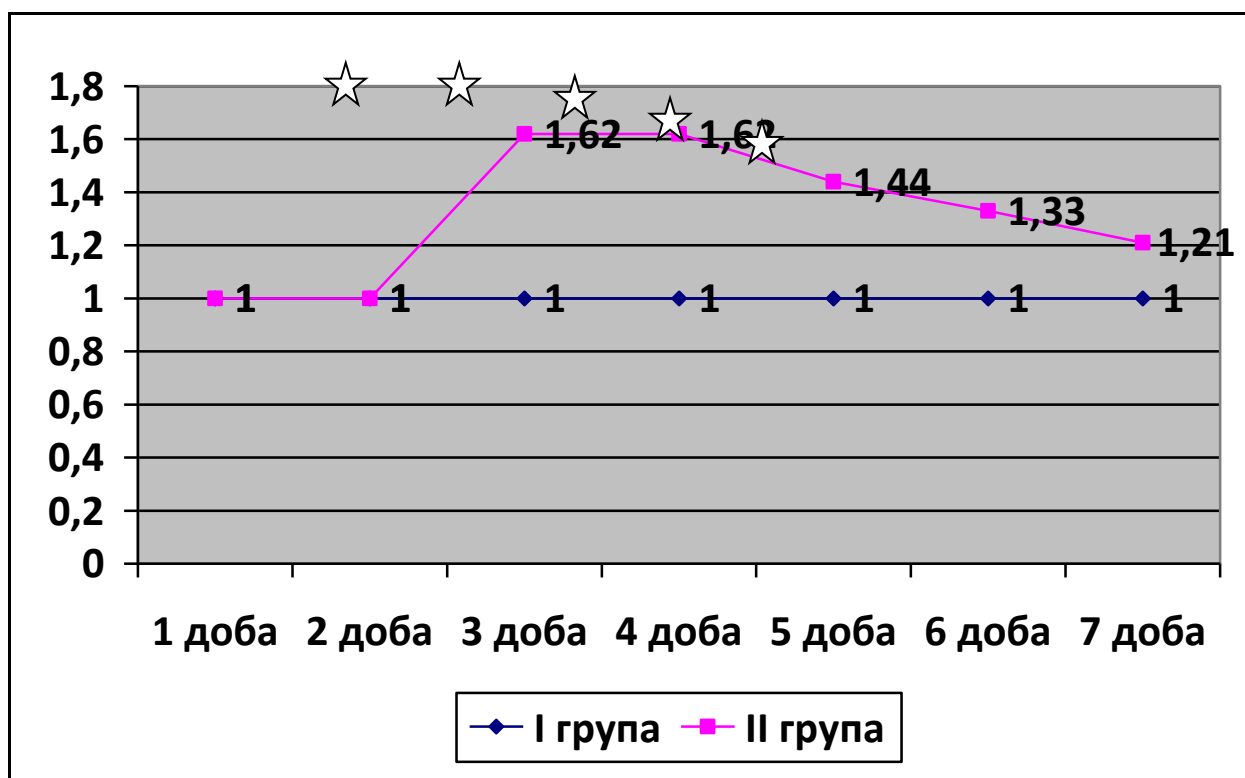
Наведені дані дозволяють вважати, що утруднення під час ковтання у дітей I клінічної групи було більш виразним впродовж всіх семи днів спостереження відносно хворих II клінічної групи. При чому, на 6 та 7 добу стаціонарного лікування дана ознака є достовірною: у I клінічній групі на 6 добу – $1,85 \pm 0,81$ бала у II клінічній групі - $1,53 \pm 0,64$ бала відповідно ($P < 0,05$),

на 7-му добу – $1,75 \pm 0,77$ бала у II клінічній групі $-1,24 \pm 0,54$ бала відповідно ($P < 0,05$).

Оцінка виразності дискомфорту в горлі вказувала до достовірно вищу бальну оцінку на 5 та 7 добу у пацієнтів I клінічної групи, та складала відповідно $2,21 \pm 0,97$ бала та $1,74 \pm 0,77$ бала. У II клінічній групі наведений показник становив $1,69 \pm 0,69$ бала та $1,18 \pm 0,39$ бала ($P < 0,05$).

Таким чином, біль в горлі, утруднення під час ковтання та дискомфорт у горлі на 5-7 добу госпіталізації у пацієнтів з Епштейн-Барр вірусним тонзилітом були достовірно виразнішими, ніж у дітей зі стрептококовим гострим тонзилофарингітом.

На рис.3.3. наведена бальна оцінка виразності охриплості голосу у дітей груп порівняння впродовж стаціонарного лікування.

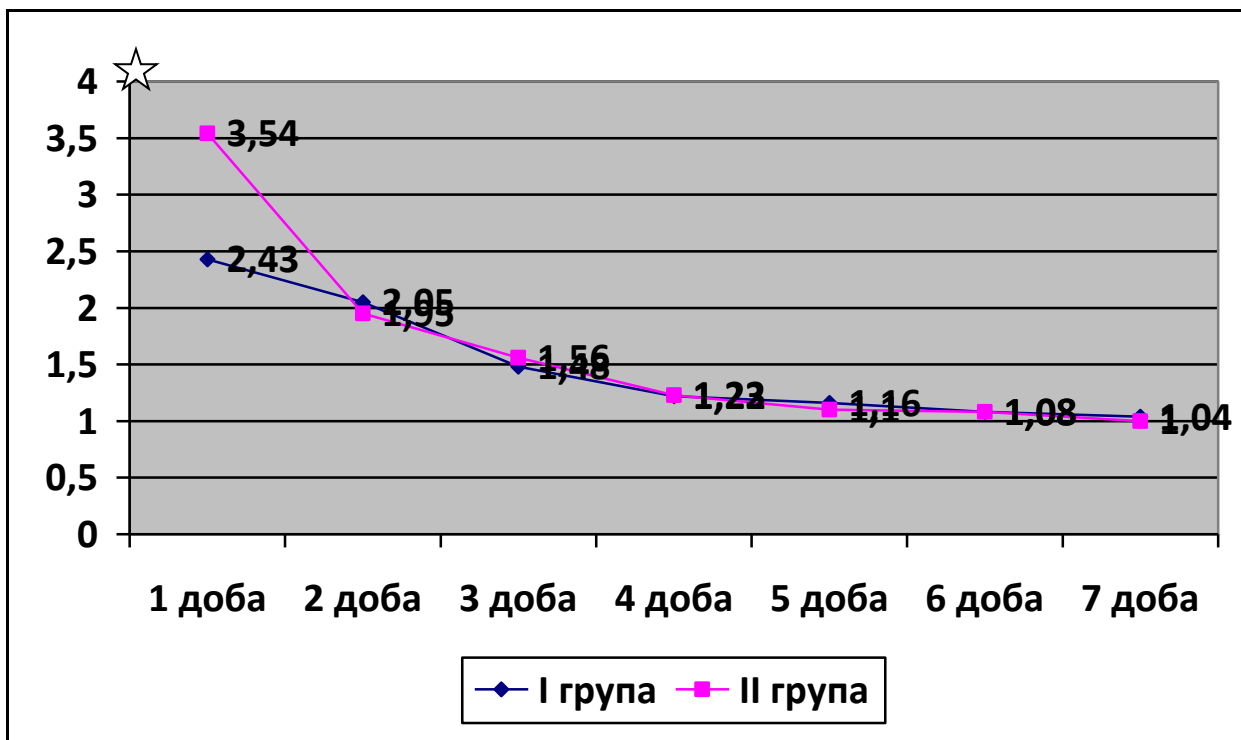


Примітка: ☆ - $P < 0,05$

Рис. 3.3. Динаміка бальної оцінки виразності охриплості голосу у дітей груп порівняння впродовж стаціонарного лікування.

Наведені дані дають підстави вважати, що у дітей зі стрептоковим ГТФ виразність охриплості голосу була вищою та достовірною з 3 по 7 добу перебування в стаціонарі у порівнянні з пацієнтами ЕБВ ГТФ.

На рис.3.4. наведена динамічна оцінка виразності температурної реакції у дітей груп порівняння у динаміці стаціонарного лікування.

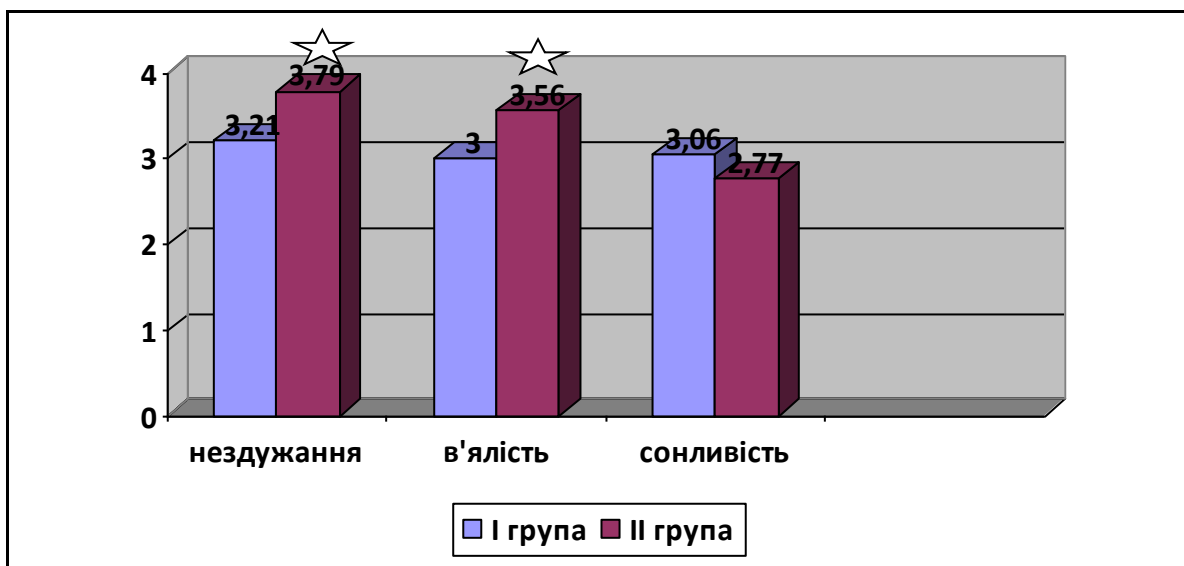


Примітка: ☆ - $P < 0,05$

Рис. 3.4. Динаміка виразності лихоманки (в балах) у дітей груп порівняння впродовж стаціонарного лікування.

Із наведених даних встановлено, що при суттєво виразнішій температурній реакції за сГТФ з 2-ої доби лікування виразність лихоманки у дітей груп порівняння суттєво не відрізнялася, що, можливо, пов'язане з ефективною антибіотикотерапією препаратами пеніцилінів.

Прояви інтоксикаційного синдрому оцінювали шляхом врахування наявності та виразності таких ознак, як нездужання, в'ялість, сонливість. На рис. 3.5. наведено порівняльну оцінку вказаних ознак на першу добу госпіталізації у обстежених дітей.



Примітка: ☆ - $P < 0,05$

Рис. 3.5. Порівняльна оцінка симптомів інтоксикації на першу добу госпіталізації у дітей груп порівняння

Наведені дані дозволяють вважати, що прояви інтоксикаційного синдрому на першу добу при госпіталізації були вірогідно виразнішими у представників II клінічної групи, що ймовірно пов'язано з більшою запальною реакцією організму на бета-гемолітичний стрептокок групи А.

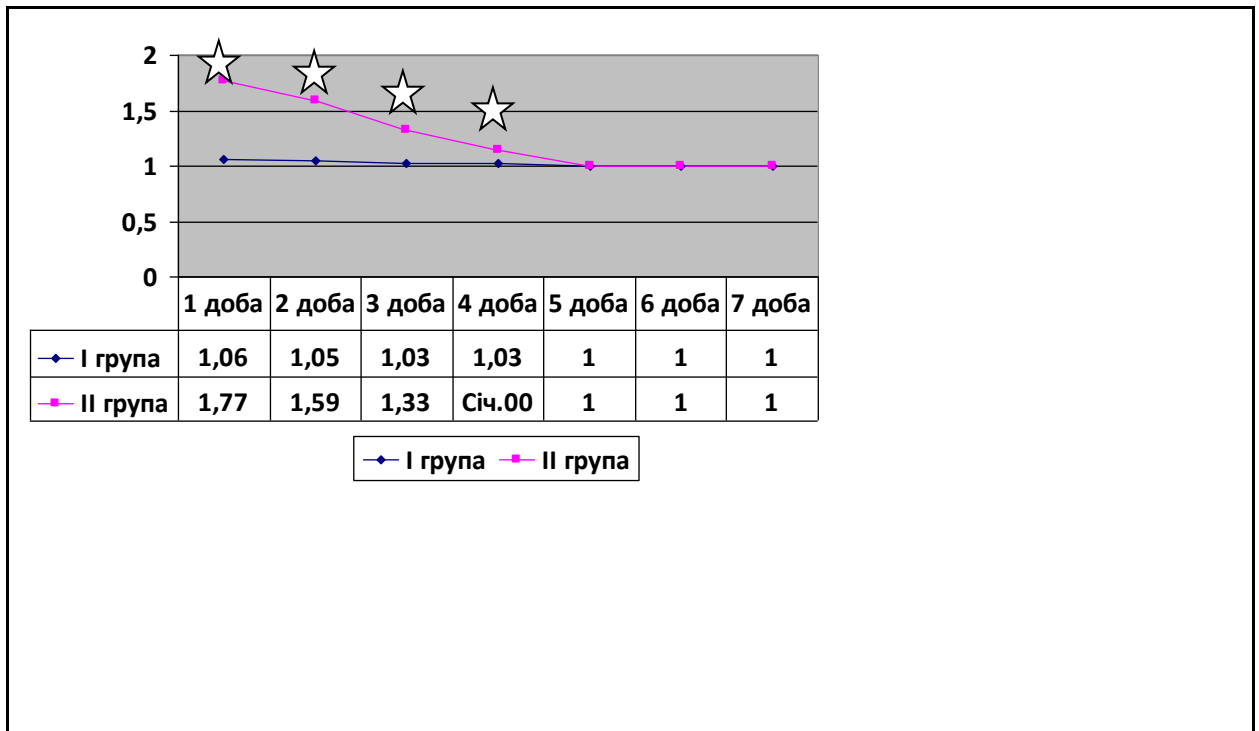
У таблиці 3.1. наведена динаміка синдрому інтоксикації (у балах) при гострому тонзилофарингіті у дітей груп порівняння ($M \pm m$)

Доби стаціонарного лікування	Групи хворих		P
	I група – ЕБВ ГТФ	II група - сГТФ	
1 доба	3,11±0,99	3,77±0,54	P<0,05
2 доба	2,46±0,99	3,44±0,59	P<0,05
3 доба	1,94±0,88	2,85±0,54	P<0,05
4 доба	1,54±0,78	2,62±0,67	P<0,05
5 доба	1,32±0,62	2,1±0,68	P<0,05
6 доба	1,18±0,49	1,85±0,54	P<0,05

7 доба	1,14±0,44	1,29±0,46	P>0,05
--------	-----------	-----------	--------

Примітка: P – критерій Ст'юдента; ЕБВ ГТФ – Епштейн-Барр вірусний гострий тонзилофарингіт; сГТФ – стрептококовий гострий тонзилофарингіт.

На рис. 3.6. наведено виразність оцінки в балах головного болю у дітей обох груп спостережень впродовж 7 днів.

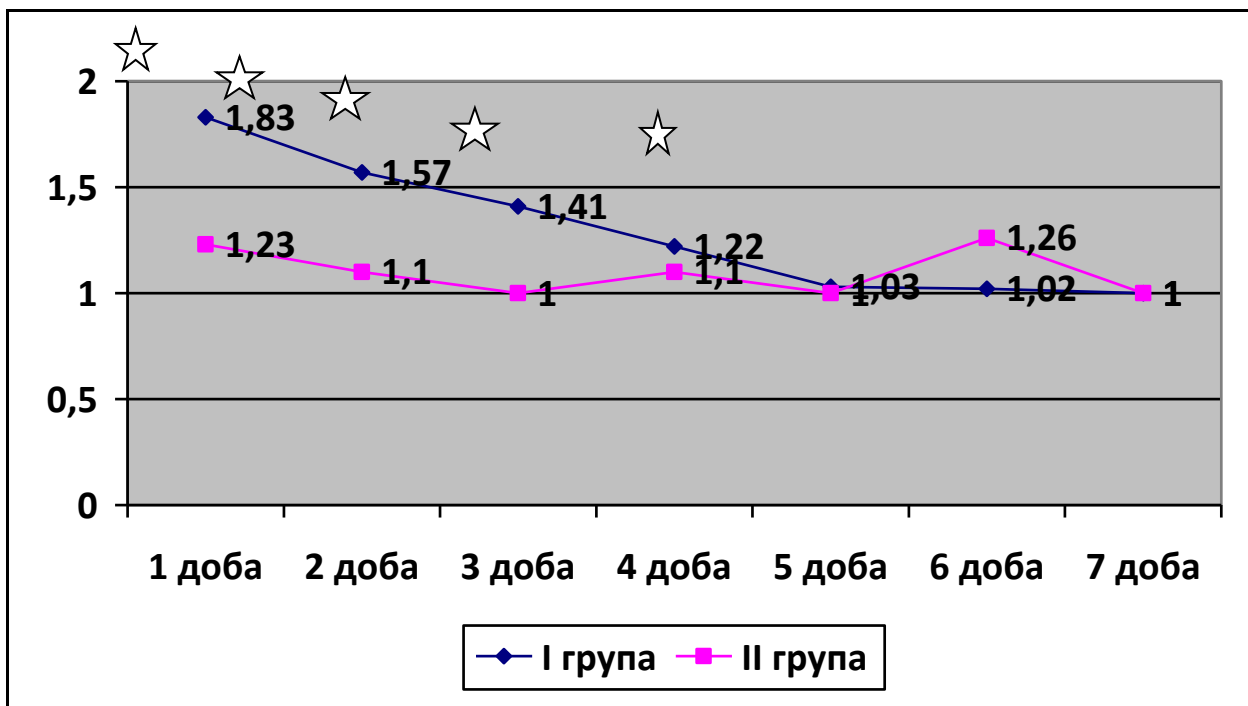


Примітка: ☆ - P<0,05

Рис. 3.6. Динаміка бальної оцінки виразності головного болю у дітей груп порівняння впродовж стаціонарного лікування.

При отриманому аналізі динаміки виразності головного болю у дітей впродовж 7 днів стаціонарного лікування встановлено достовірну різницю на 1-4 доби. Так, у дітей з ЕБВ гострим тонзилофарингітом виразність головного болю була нищою на 1 добу – 1,06±0,31 бала, а у пацієнтів зі сГТФ – 1,77±1,06 бала (P<0,05), на 2 добу 1,05±0,21 бала та 1,59±0,85 (P<0,05) відповідно, на 3-ю добу 1,03±0,18 бала та 1,33±0,58 бала відповідно (P<0,05), на 4-у добу 1,03±0,18 бала та 1,15±0,37 бала відповідно (P<0,05).

На рис. 3.7. зображено динаміку проявів диспептичного синдрому у дітей з гострим тонзилофарингітом обох груп спостережень.



Примітка: ☆ - $P < 0,05$

Рис. 3.7. Динаміка проявів диспептичного синдрому у дітей з гострим тонзилофарингітом обох груп спостережень впродовж стаціонарного лікування

Таким чином, диспептичні прояви у дітей I клінічної групи були більш виразними, особливо в перші 4 доби стаціонарного лікування у порівнянні з когортою пацієнтів II клінічної групи. Так, у дітей з ЕБВ ГТФ наведений показник на 1 добу становив $1,83 \pm 1,06$ бала, а у пацієнтів зі сГТФ – $1,23 \pm 0,48$ бала ($P < 0,05$), на 2 добу $1,57 \pm 0,73$ бала та $1,1 \pm 0,31$ ($P < 0,05$) відповідно, на 3-ю добу $1,41 \pm 0,56$ бала та $1,01 \pm 0,01$ бала відповідно ($P < 0,05$), на 4-у добу $1,22 \pm 0,46$ бала та $1,0 \pm 0,01$ бала відповідно ($P < 0,05$). Більша виразність проявів диспепсії у дітей з Епштейн-Барр вірусним тонзилітом, ймовірно, пов'язана з тропністю збудника до шлунково-кишкового тракту, та ураженням печінки й селезінки.

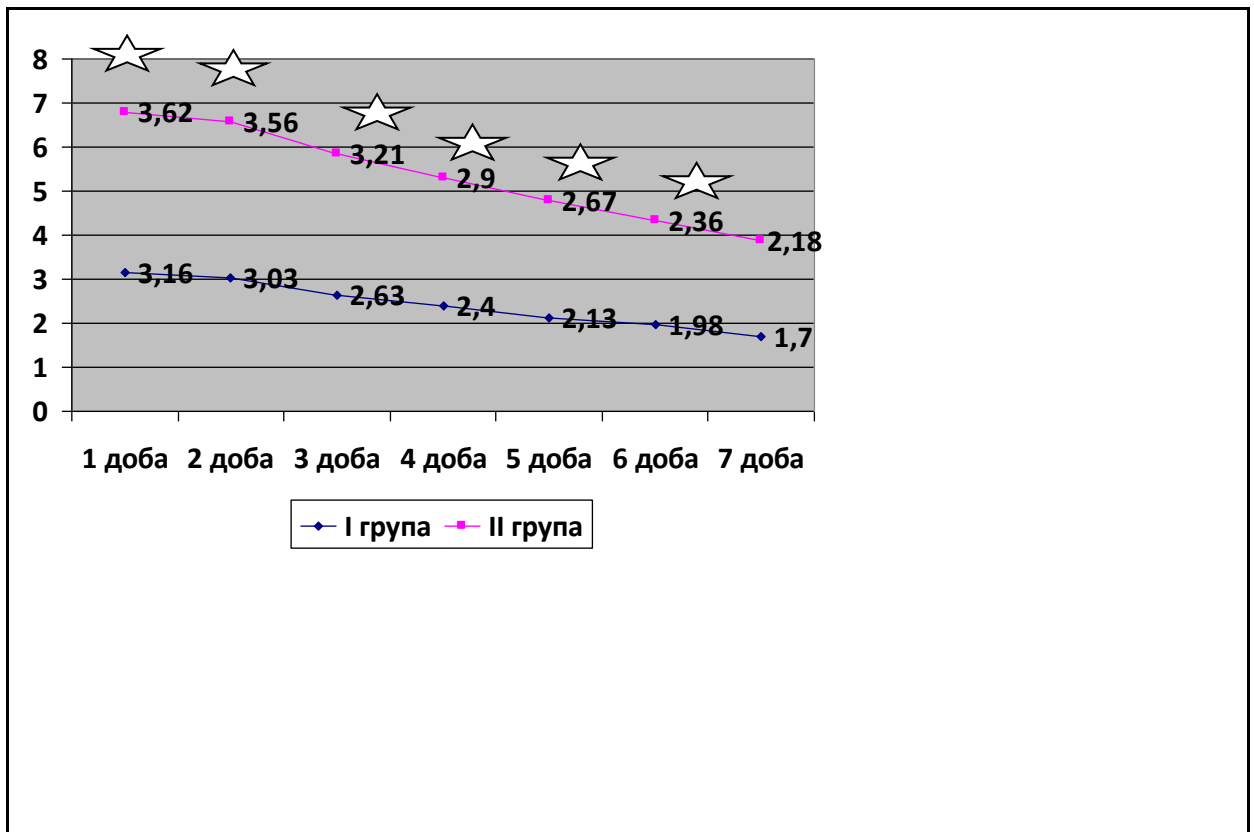
У таблиці 3.2. наведена динаміка катаральних проявів верхніх дихальних шляхів (у балах) при гострому тонзилофарингіті у дітей груп порівняння ($M \pm m$)

Доби стаціонарного лікування	Групи хворих		P
	I група – ЕБВ ГТФ	II група - сГТФ	
1 доба	1,87 \pm 1,53	1,89 \pm 1,05	P>0,05
2 доба	1,83 \pm 1,44	1,85 \pm 0,99	P>0,05
3 доба	1,73 \pm 1,29	1,72 \pm 0,86	P>0,05
4 доба	1,59 \pm 1,09	1,46 \pm 0,64	P>0,05
5 доба	1,49 \pm 0,89	1,33 \pm 0,58	P>0,05
6 доба	1,47 \pm 0,84	1,08 \pm 0,27	P<0,05
7 доба	1,38 \pm 0,78	1,05 \pm 0,23	P<0,05

Примітка: P – критерій Ст'юдента; ЕБВ ГТФ – Епштейн-Барр вірусний гострий тонзилофарингіт; сГТФ – стрептококовий гострий тонзилофарингіт

Впродовж перших днів госпіталізації прояви катару верхніх дихальних шляхів суттєво не відрізнялися у дітей груп порівняння. Однак, на 6 та 7 добу більша виразність зберігалася у пацієнтів з ЕБВ ГТФ, переважною мірою за рахунок нежитю та утрудненого носового дихання, свідченням чого є достовірність бальної оцінки.

На рис. 3.8. відображено виразність (у балах) гіпертрофії мигдаликів у дітей груп спостереження впродовж 7 днів стаціонарного лікування.

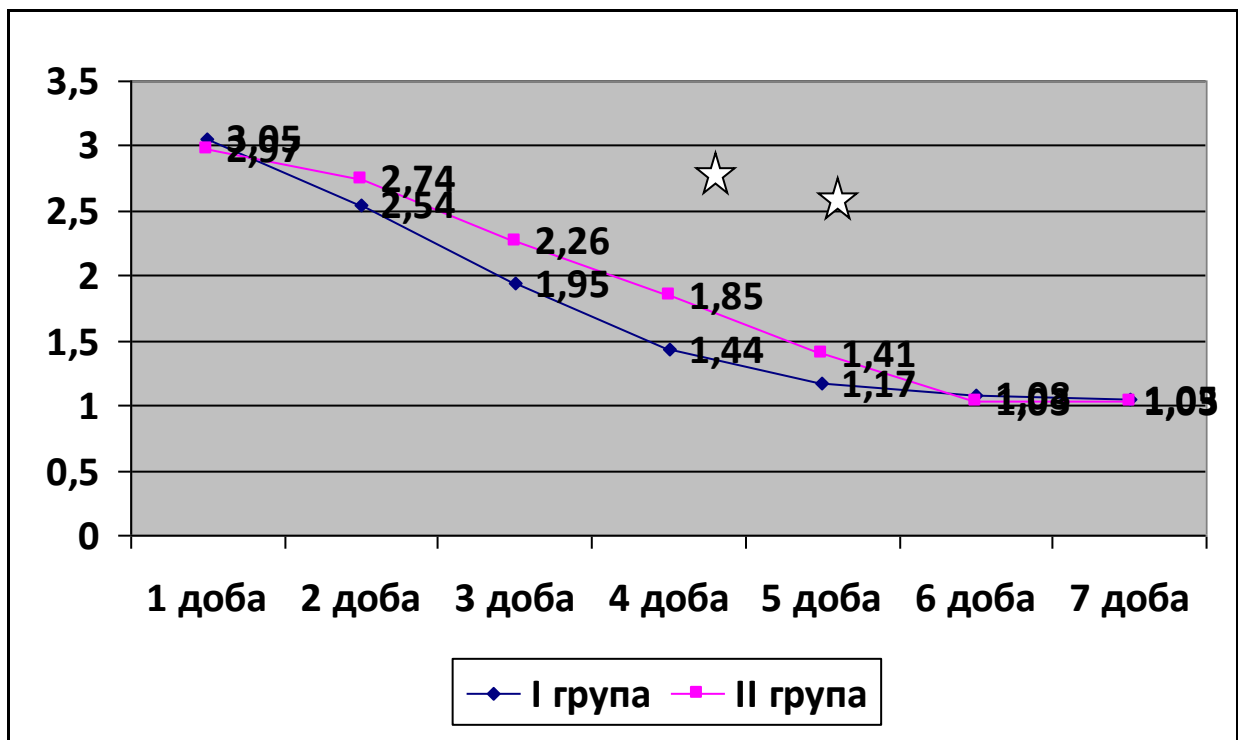


Примітка: ☆ - P<0,05

Рис. 3.8. Виразність (у балах) гіпертрофії мигдаликів у дітей груп спостереження впродовж 7 дів стаціонарного лікування.

Гіпертрофія мигдаликів спостерігалася достовірно виразніша впродовж 2-7 доби у представників II клінічної групи. При проведенні аналізу бальної оцінки гіперемії мигдаликів в обох групах спостереження, також достовірним є більша виразність у дітей зі стрептококовим ГТФ: у I клінічній групі на 1-шу добу госпіталізації – $3,14 \pm 1,39$ бала , у II клінічній групі – $3,77 \pm 1,39$ бала (P<0,05), на 2-гу добу – $2,98 \pm 1,39$ бала та $3,67 \pm 0,53$ бала відповідно (P<0,05), на 3-ю добу $2,65 \pm 1,15$ бала та $3,95 \pm 4,8$ бала відповідно (P<0,05), на 4-у добу $2,4 \pm 1,02$ бала та $2,77 \pm 0,42$ бала відповідно (P<0,05), на 5-у добу $2,17 \pm 0,89$ бала та $2,64 \pm 0,49$ бала відповідно (P<0,05).

На рис.3.9. зображено динаміку виразності нашарувань у представників груп спостереження впродовж тижня стаціонарного лікування.

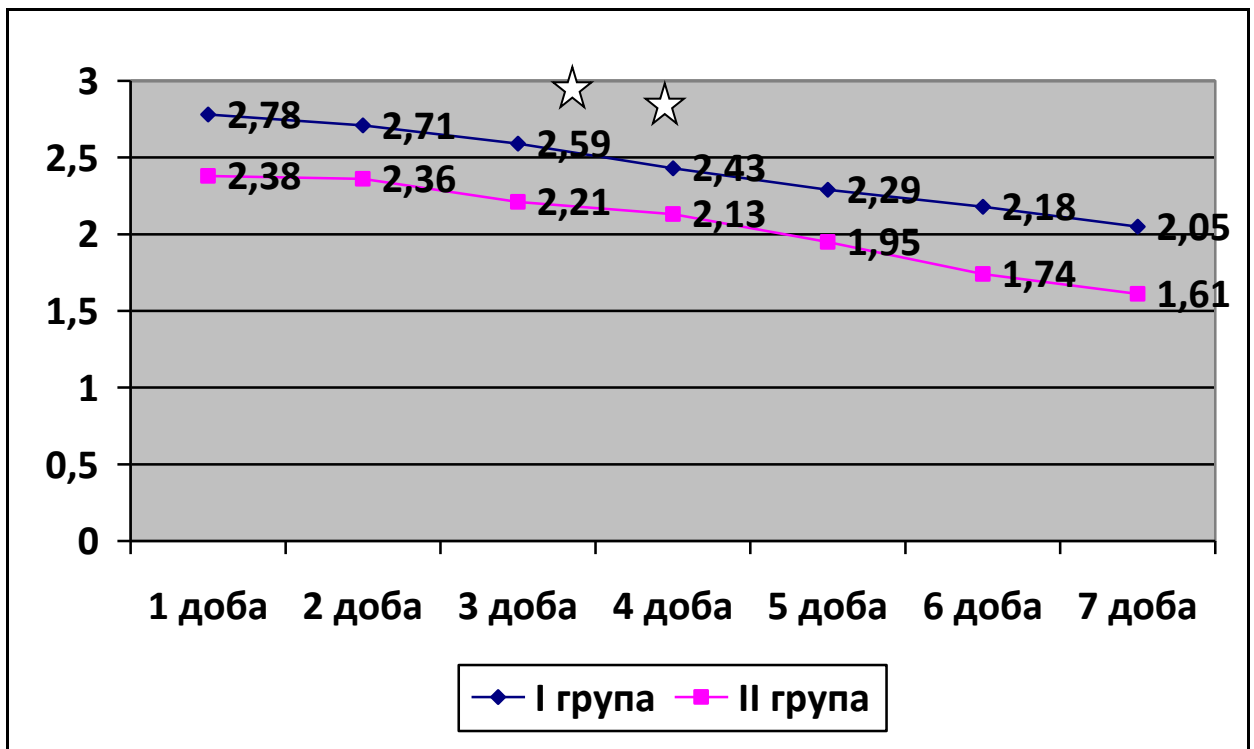


Примітка: ☆ - $P < 0,05$

Рис. 3.9. Динаміка виразності нашарувань у представників груп спостереження впродовж тижня стаціонарного лікування.

На першу добу госпіталізації нашарування на мигдаликах були більш виразними у дітей I клінічної групи. Однак, вже з другої доби наліт на мигдаликах поступово зменшувався в даній когорти пацієнтів, і ставав впродовж наступних 6 днів менш виразним у порівнянні з представниками II клінічної групи. Варто зазначити, що на 4 та 5 доби бальна оцінка виразності даного показника є достовірною.

На рис. 3.10 зображено динаміку лімфаденопатії у дітей клінічних груп спостереження.

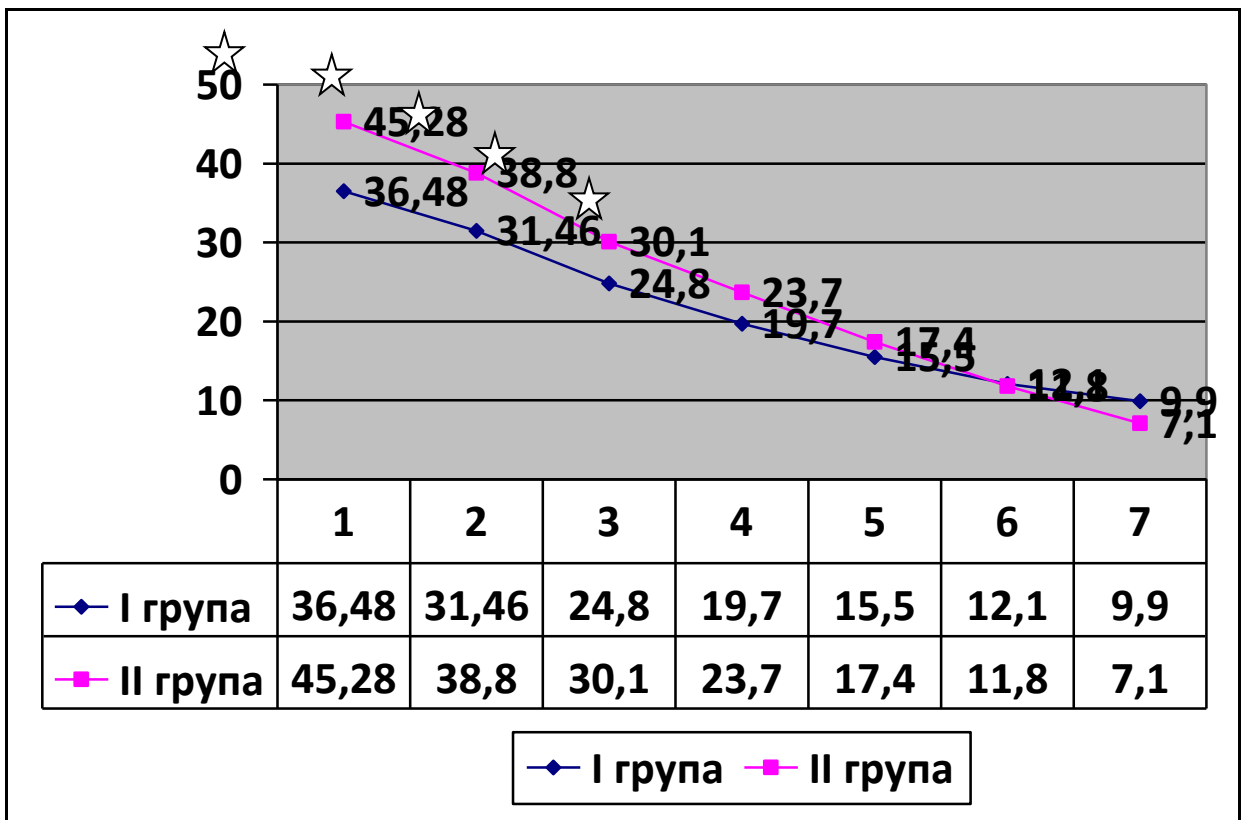


Примітка: ☆ - $P < 0,05$

Рис. 3.10. Динаміка лімфаденопатії у дітей клінічних груп спостереження

Таким чином, ознаки лімфаденопатії впродовж 7 днів стаціонарного лікування були більш виразними в осіб I клінічної групи спостереження. Варто зазначити, що болючість при пальпації була більш виразною у представників II клінічної групи з достовірною різницею впродовж 1-5 доби. Так, у осіб I клінічної групи в 1-шу добу виразність в балах складала $1,05 \pm 0,28$ бала, у II клінічній групі – $1,33 \pm 0,58$ бала ($P < 0,05$), на 2-гу добу – $1,03 \pm 0,18$ бала та $1,33 \pm 0,58$ бала відповідно ($P < 0,05$), на 3-ю добу $1,03 \pm 0,18$ бала та $1,28 \pm 0,51$ бала відповідно ($P < 0,05$), на 4-у добу $1,02 \pm 0,13$ бала та $1,28 \pm 0,61$ бала відповідно ($P < 0,05$), на 5-у добу $1,01 \pm 0,01$ бала та $1,21 \pm 0,57$ бала відповідно ($P < 0,05$).

Динамічні результати бальної оцінки розробленої констеляційної таблиці оцінки тяжкості перебігу ГТФ впродовж тижня госпіталізації наведені на рис.3.11.



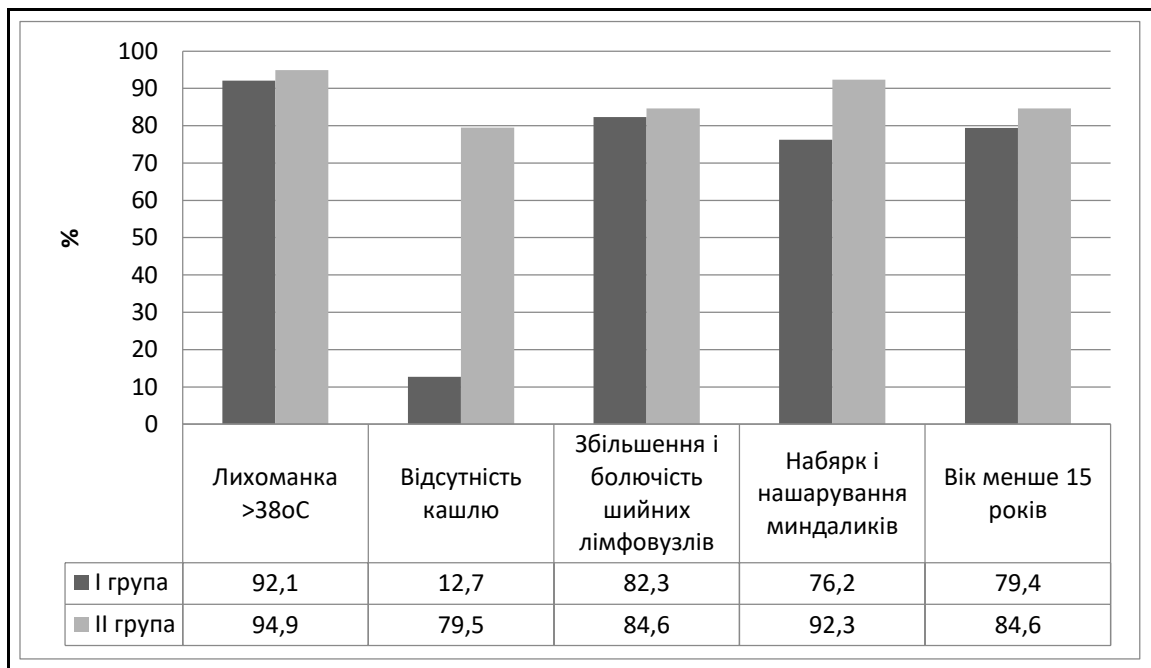
Примітка: ☆ - $P < 0,05$

Рис. 3.11. Динамічна характеристика (у балах) тяжкості перебігу ГТФ у дітей клінічних груп порівняння

Як випливає з наведених даних, загальна сума балів на 1-у добу госпіталізації у дітей зі стрептококовим гострим тонзилофарингітом є значно вищою, та переважає впродовж 5 днів госпітального періоду, що свідчить про важчий перебіг гострого тонзиліту у даній когорті. Однак на 7-му добу оцінки сума балів у дітей з ЕБВ ГТФ стає вищою, ніж у II клінічній групі, що ймовірно вказує на триваліший перебіг захворювання та зберігання виразності певних симптомів. Вказані відмінності в групах характеризувалися статистичною достовірністю.

Середній результат бальної оцінки симптомів за шкалою McIsaac при поступленні дітей до стаціонару становив у I клінічній групі $3,37 \pm 0,89$, у II клінічній групі – $4,36 \pm 0,87$ ($P < 0,05$).

На рис. 3.12. наведена частота симптомів, які виступають складовими діагностично-констеляційної шкали McIsaac у дітей груп порівняння.



Примітка: $P > 0,05$

Рис.3.12. Частота (у %) реєстрації основних симптомів за шкалою McIsaac у дітей груп порівняння

Наведені дані дають підстави вважати, що частота реєстрації основних симптомів суттєво не відрізнялася в групах порівняння. Варто зазначити, що відсутність кашлю рідше траплялася у дітей з ЕБВ ГТФ, хоча дана ознака не є достовірною.

У табл. 3.3 наведений характер розподілу бальної констеляційної оцінки виразності ГТФ за шкалою МакАйзека у дітей груп порівняння.

Таблиця 3.3 – Частота реєстрації констеляційної оцінки (у балах) за шкалою МакАйзека у групах порівняння

Групи хворих	Кількість хворих	Частота суми балів (у %):				
		1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	5 балів
I – ЕБВ ГТФ	63	1,59	12,69	42,86	33,3	9,52

П – сГТФ	40	-	5,13	10,26	28,21	56,41
Р		-	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: Р – критерій Ст'юдента; ЕБВ ГТФ – Епштейн-Барр вірусний гострий тонзилофарингіт; сГТФ – стрептококовий гострий тонзилофарингіт

При оцінці частот розподілу бальної оцінки симптомів гострого тонзилофарингіту за шкалою McIsaac достовірних розбіжностей не встановлено. Однак, можна вважати за наявності суми балів 1-2 ЕБВ ГТФ, а при сумі балів 4-5 – стрептококову етіологію ГТФ.

РОЗДІЛ 4. ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ОКРЕМИХ КЛІНІЧНИХ ОЗНАК ТА КЛІНІЧНО-ЙМОВІРНІСНИХ ШКАЛ ДЛЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ЕТІОЛОГІЧНОГО ЧИННИКА ГОСТРОГО ТОНЗИЛОФАРИНГІТУ У ДІТЕЙ

На підставі отриманих результатів визначено діагностичну цінність окремих значимих клінічних показників. У таблиці 1.1. наведена діагностична цінність у виявленні стрептококового гострого тонзилофарингіту у дітей на момент госпіталізації.

Таблиця 4.1. – Діагностична цінність наявності окремих клінічних ознак на момент госпіталізації у розвитку стрептококового ГТФ

Показники	Діагностична цінність, % (95%ДІ)				Відношення правдоподібності	
	чутливість	специфічність	Прогностична цінність		ПОЗИТИВНОГО результату	ВІД'ЄМНОГО результату
			ПОЗИТИВНОГО результату	ВІД'ЄМНОГО результату		
Температура тіла $\geq 3,5$ балів	69,3 (59,3-78,2)	58,7 (47,4-68,5)	62,7 (52,9-71,7)	65,7 (54,8-75,4)	1,7	0,5
Нездужання $\geq 3,8$ балів	77 (67,5-84,8)	66,7 (56,5-75,8)	69,8 (60,3-78,2)	74,4 (64,1-83)	2,3	0,3
В'ялість $\geq 3,5$ бала	61,6 (51,3-71,2)	74,6 (64,9-82,8)	70,8 (60,1-80,1)	66 (56,5-74,7)	2,4	0,5
Інтоксикація $\geq 3,5$ бала	71,8 (61,9-80,4)	66,7 (56,5-75,8)	68,3 (58,5-77,1)	70,3 (60-79,3)	2,2	0,4
Головний біль $\geq 1,5$ балів	41,1 (31,3-51,4)	94,9 (88,5-98,3)	89 (76,2-96,3)	61,7 (53,5-69,4)	8,1	0,6

Гіпертрофія мигдаликів \geq 3,5 бала	53,9 (43,6-63,9)	52,3 (42,1-62,4)	53,1 (42,7-63,1)	53,2 (42,8-63,3)	1,1	0,9
Гіперемія мигдаликів \geq 3,5 бала	79,5 (70,3-86,9)	52,4 (42,1-62,5)	62,6 (53,5-71)	71,9 (60,1-81,8)	1,7	0,4

Наведені дані дозволяють стверджувати, що на користь стрептококового гострого тонзилофарингіту на першу добу госпіталізації із високою специфічністю свідчили наявність наступних клінічних ознак: нездужання \geq 3,8 балів (специфічність 66,7 % (95%ДІ 56,5-75,8)), в'ялість \geq 3,5 бала (специфічність 74,6 % (95%ДІ 64,9-82,8)), інтоксикація \geq 3,5 бала (специфічність 66,7 % (95%ДІ 56,5-75,8)), головний біль \geq 1,5 балів (специфічність 94,9 % (95%ДІ 88,5-98,3)).

У таблиці 2.2. наведені показники клінічно-епідеміологічного ризику у виявленні стрептококового ГТФ на момент госпіталізації за наявності окремих клінічних ознак наведених вище.

Таблиця 4.2. – Показники ризику у розвитку стрептококового ГТФ за наявності окремих клінічних ознак на момент госпіталізації

Показники	Відношення шансів (95%ДІ)	Відносний ризик (95%)	Атрибутивний ризик
Температура тіла \geq 3,5 балів	3,2 (1,8-5,7)	1,8 (1,4-2,4)	0,3
Нездужання \geq 3,8 балів	6,7 (3,4-12,5)	2,7 (2,1-3,7)	0,4
В'ялість \geq 3,5 бала	4,7 (2,6-8,6)	20,1 (1,4-3,1)	0,4
Інтоксикація \geq	5,1	2,3	0,4

3,5 бала	(2,8-9,3)	(1,7-3,1)	
Головний біль \geq 1,5 балів	12,9 (4,9-34,4)	2,3 (0,9-5,6)	0,5
Гіпертрофія мигдаликів \geq 3,5 бала	1,3 (0,7-2,2)	1,1 (0,9-1,4)	0,1
Гіперемія мигдаликів \geq 3,5 бала	4,3 (2,3-7,9)	2,2 (1,8-2,8)	0,3

Отже, наявність та виразність наступних клінічних ознак у дітей з ГТФ підвищує шанси стрептококового тонзилофарингіту наступним чином: нездужання \geq 3,8 балів (відношення шансів 6,7 (95%ДІ 3,4-12,5), в'ялість \geq 3,5 бала (відношення шансів 4,7 (95%ДІ 3,2-8,6), інтоксикація \geq 3,5 бала (відношення шансів 5,1 (95%ДІ 2,8-9,3), головний біль \geq 1,5 балів (відношення шансів 12,9 (95%ДІ 4,9-34,4).

У таблиці 4.3. наведена діагностична цінність наявності окремих клінічних ознак на 5 добу госпіталізації у виявленні Епштейн-Барр вірусного гострого тонзилофарингіту у дітей.

Таблиця 4.3. – Діагностична цінність наявності окремих клінічних ознак на 5 добу госпіталізації у розвитку Епштейн-Барр вірусного ГТФ

Показники	Діагностична цінність, % (95%ДІ)				Відношення правдоподібності	
	чутливість	специфічність	Прогностична цінність		позитивного результату	від'ємного результату
			позитивного результату	від'ємного результату		
Біль в горлі	68,2	41	53,6	56,3	1,2	0,8

≥ 2 балів	(58,1-77,2)	(31,3-51,3)	(44,6-62,5)	(44,2-67,9)		
Утруднення під час ковтання ≥ 2 балів	68,2 (58,1-77,2)	28,2 (19,6-77,2)	48,7 (40,2-57,3)	47 (33,9-60,4)	0,9	1,1
Дискомфорт в горлі ≥ 2 балів	68,2 (58,1-77,2)	43,6 (33,7-53,9)	54,7 (45,6-63,7)	57,2 (45,9-69,2)	1,2	0,7
Диспептичні прояви ≥ 1,5 бала	20,7 (13,2-29,9)	99 (94,6-99,9)	95,4 (76,9-99,8)	55,5 (47,9-62,9)	20,7	0,8
Катар верхніх дихальних шляхів ≥ 1 бала	27,4 (18,9-37,3)	92,3 (85,2-96,7)	78,1 (60,8-90,3)	55,9 (48,0-63,7)	3,6	0,8
Лімфаденопатія ≥ 2 балів	42,8 (32,9-53,1)	87,1 (78,8-93,1)	76,8 (63,5-87,2)	60,4 (51,9-68,4)	3,3	0,7

Наведені результати із високою чутливістю свідчать на користь ЕБВ-тонзиліту реєстрації на 5-ту добу стаціонарного лікування наступних клінічних проявів: біль в горлі ≥ 2 балів (чутливість 68,2% (95%ДІ 58,1-77,2), дискомфорт в горлі ≥ 2 балів (чутливість 68,2% (95%ДІ 58,1-77,2), диспептичні прояви ≥ 1,5 бала (чутливість 20,7% (95%ДІ 13,2-29,9), лімфаденопатія ≥ 2 балів (чутливість 20,7% (95%ДІ 13,2-29,9).

У таблиці 4.4. наведені показники клінічно-епідеміологічного ризику у виявленні ЕБВ ГТФ на 5 добу стаціонарного лікування за наявності окремих клінічних ознак наведених вище.

Таблиця 4.4. – Ризик розвитку ЕБВ ГТФ за окремих клінічних показників на 5 добу стаціонарного лікування дітей

Показники	Відношення шансів (95%ДІ)	Відносний ризик (95%)	Атрибутивний ризик
Біль в горлі ≥ 2 балів	1,5 (0,8-2,7)	1,2 (0,9-1,5)	0,1
Утруднення під час ковтання ≥ 2 балів	0,8 (0,5-1,5)	0,9 (0,8-1,1)	-0,04,1
Дискомфорт в горлі ≥ 2 балів	1,7 (0,9-2,9)	1,3 (1,0-1,6)	0,1
Диспептичні прояви $\geq 1,5$ бала	25,8 (3,4-19,6)	2,1 (0,3-15,7)	0,5
Катар верхніх дихальних шляхів ≥ 1 бала	4,5 (1,9-10,7)	1,8 (0,8-3,8)	0,3
Лімфаденопатія ≥ 2 балів	5,1 (2,5-10,2)	1,9 (1,1-3,4)	0,4

Представлені дані дають підстави вважати, що реєстрація наступних клінічних ознак на 5 добу перебування в стаціонарі вірогідно підвищує шанси реалізації Епштейн-Барр вірусного ГТФ у дітей наступним чином: біль в горлі ≥ 2 балів (відношення шансів 1,5 (95%ДІ 0,8-2,7), дискомфорт в горлі ≥ 2 балів (відношення шансів 1,7 (95%ДІ 0,9-2,9), диспептичні прояви $\geq 1,5$ бала (відношення шансів 25,8 (95%ДІ 3,4-19,6), лімфаденопатія ≥ 2 балів (відношення шансів 5,1 (95%ДІ 2,5-10,2).

У таблиці 4.5. наведена діагностична цінність використання клінічних шкал у виявленні стрептококового ГТФ при госпіталізації

Таблиця 4.5. – Діагностична цінність використання клінічних шкал у виявленні стрептококового ГТФ при госпіталізації

Показники	Діагностична цінність, % (95%ДІ)				Відношення правдоподібності	
	чутливість	специфічність	Прогностична цінність		позитивного результату	від'ємного результату
			позитивного результату	від'ємного результату		
Шкала оцінки тяжкості ГТФ $\geq 39,8$ бала	74,4 (64,7-82,6)	68,2 (58,1-77,2)	70,1 (60,4-78,6)	72,7 (62,5-81,4)	2,3	0,4
МакАйзека ≥ 5 балів	56,4 (46,1-66,3)	90,5 (82,9-95,5)	85,6 (74,7-93,1)	67,5 (58,7-75,3)	5,9	85,6

Наведені дані демонструють доволі високу чутливість - 74,4 % (95%ДІ 64,7-82,6) та специфічність - 68,2 % (95%ДІ 58,1-77,2) у використанні шкали оцінки тяжкості ГТФ $\geq 39,8$ бала на момент госпіталізації хворих з ознаками гострого тонзилофарингіту для виявлення БГСА. Прогностична передбачувана цінність позитивного результату даного тесту становить 70,1 % (95%ДІ 60,4-78,6), прогностична передбачувана цінність негативного результату - 72,7 % (95%ДІ 62,5-81,4).

У таблиці 4.6. наведені показники клінічно-епідеміологічного ризику у розвитку стрептококового ГТФ за клінічними шкалами.

Таблиця 4.6. – Показники ризику у розвитку стрептококового ГТФ за клінічними шкалами

Показники	Відношення шансів (95%ДІ)	Відносний ризик (95%)	Атрибутивний ризик
Шкала оцінки тяжкості ГТФ \geq 39,8 бала	6,2 (3,4-11,5)	2,6 (1,9-3,5)	0,4
МакАйзека \geq 5 балів	12,3 (5,7-26,8)	2,6 (5,7-26,8)	0,53

Таким чином, при досягненні суми балів за шкалою оцінки тяжкості гострого тонзилофарингіту \geq 39,8 бала шанси сГТФ підвищується у 6,2 раза, а при сумі балів \geq 5 за шкалою МакАйзека збільшує шанси реалізації ГТФ стрептококової етіології у 12,3 разів.

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Щорічно реєструється значна кількість випадків інфекцій верхніх дихальних шляхів, особливо серед осіб дитячого віку [34]. Одним з найчастіших проявів ІВДШ є тонзилофарингіт - запальне захворювання слизової облонки глотки та мигдаликів, важливим аспектом успішного лікування якого є проведення диференційної діагностики з метою виявлення етіологічного чинника [91]. Рання етіологічна діагностика є важливим компонентом успішного лікування, оскільки може запобігти нераціональному використанню антибіотиків, що в свою чергу позитивно вплине на проблему антибіотикорезистентності серед населення [66]. Глобальний ріст антибіотикорезистентності становить значну загрозу, зменшуючи ефективність емпіричних антибіотиків в ситуаціях, коли вони є дійсно необхідними [90].

Переважає більшість випадків ГТФ спричинені вірусами, такими як аденовіруси, цитомегаловіруси, риновіруси, Епштейн-Барр вірус. Значно менша частка в структурі захворюваності припадає на бактеріальний генез, проте є не менш важливою. Бактеріальним збудником, який найчастіше викликає ГТФ у дітей є бета-гемолітичний стрептокок групи А [37]. Даний збудник є достатньо небезпечним у зв'язку з можливим подальшим виникненням ускладнень, а саме гострої ревматичної лихоманки, постстрептококового гломерулонефриту та інших [61, 64].

Частими проявами гострого тонзиліту є раптовий початок характерних клінічних симптомів, таких як: біль та відчуття дискомфорту в горлі (з утрудненим ковтанням або без нього), збільшення та гіперемія мигдаликів (з можливою наявністю нальоту), збільшення шийних лімфовузлів, лихоманка та загальне нездужання.

Диференційна діагностика БГСА-тонзиліту проводиться на основі клінічних симптомів, дослідження крові, використанні швидких тестів на визначення антигену, а також посіву матеріалу з мигдаликів. Дослідження

крові не несуть значної діагностичної цінності при постановці діагнозу [28]. Більшою специфічною чутливістю відзначається метод бактеріального посіву матеріалу з мигдаликів в порівнянні з швидкими тестами. В свою чергу, суттєвою перевагою останніх є швидкість виконання (5-10 хв), що значною мірою пришвидшує постановку діагнозу з подальшим призначенням раціонального лікування [18].

Суттєвим недоліком швидких тестів є дороговартісність обладнання та відповідно відсутність державного забезпечення даного виду тестування. В Україні користується попитом метод бактеріального посіву з мигдаликів, однак на ранніх етапах діагностики дане обстеження не несе діагностичної цінності через довготривале очікування результатів аналізів.

Враховуючи вище вказані переваги та недоліки методів діагностики ГТФ, нами було проаналізовано потребу у напрацюванні більш точного додаткового, фінансово релевантного, швидкого та зручного інструменту, який допоміг би забезпечити диференціювання бактеріального та вірусного тонзилітів. Методика використання клінічно-ймовірнісних шкал, зокрема шкали МакАйзека довела свою значимість в даній роботі [94]. При проведенні первинного огляду пацієнта звертають увагу на такі параметри як: набряк мигдаликів та/або наявність ексудату, передньо-шийна лімфаденопатія, лихоманка (понад 38°C), відсутність кашлю та вік дитини. Прийнято вважати, що оцінка за даною шкалою в більше ніж 3 бали з більшою ймовірністю підтверджує стрептококову етіологію інфекційного процесу та спонукає до призначення антибіотиків [92-93].

Для досягнення поставленої мети передбачалося вирішення наступних завдань:

1. Провести клінічне обстеження 103 дітей, хворих на гострий тонзилофарингіт.
2. Виділити характерні ознаки та особливості клінічного перебігу стрептококового та Епштейн-Барр вірусного тонзилофарингіту в дітей.

3. Визначити діагностичну цінність та показники клініко-епідеміологічного ризику окремих клінічних симптомів у дітей, хворих на гострий тонзилофарингіт різної етіології.

Для реалізації мети дослідження на базі інфекційних боксованих відділень №1 та №2 ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» комплексно обстежено когорту із 103 дітей різного віку, хворих на гострий тонзилофарингіт, які знаходилися на стаціонарному лікуванні впродовж 2017-2019 рр. та 2022-2023 рр.

Середній вік хворих становив $7,18 \pm 0,42$ роки, хлопчиків було 50,5% (n=52), дівчаток – відповідно 49,5% (n=51) (P<0,001). Розподіл за віком групи обстежених хворих свідчив про переважання частки дітей дошкільного та раннього шкільного віку (59,2%), у ранньому віці ГТФ реєструвався у 20,3% випадків та в підлітковому віці – у 20,5%.

Усім дітям проведено комплексне дослідження, серед якого групоформувальною ознакою була наявність або відсутність у мазках-відбитках або засіві з тонзиллярної поверхні β -гемолітичного стрептококу групи А (БГСА). Для підтвердження Епштейн-Барр вірусної етіології гострого тонзилофарингіту використовували серологічне дослідження шляхом імуноферментного аналізу IgM та IgG до VCA EBV. На підставі даного аналізу сформовано дві клінічні групи спостереження. Першу (I) з них утворили 63 хворих на Епштейн-Барр вірусний гострий тонзилофарингіт (ЕБВ ГТФ), а другу (II) сформувало 40 дітей із наявністю у мазках-відбитках/бактеріологічному засіві БГСА – група стрептококового гострого тонзилофарингіту (сГТФ).

При надходженні хворих до інфекційного стаціонару використовували шкалу McIsaac. Оцінку тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту оцінювали за констеляційним принципом таким чином, що по мірі наростання тяжкості перебігу ГТФ збільшувалася сума балів розробленої нами шкали оцінки тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту.

Отримані результати дослідження аналізувалися методом біостатистики та клінічної епідеміології. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою пакету програм Statistica-v.7.0 (StatSoft, USA) та Excel XP для Windows.

При актуальному епізоді гострого тонзилофарингіту пацієнти з ЕБВ ГТФ зверталися до стаціонару в середньому на $4,84 \pm 0,46$ добу від початку захворювання, пацієнти зі стрептококовим ГТФ на $3,56 \pm 0,57$ (min – 1 доба, max – 21 доба) ($P > 0,05$). Обтяжений епідеміологічний анамнез у вигляді контакту з хворими на гострий тонзилофарингіт у I клінічній групі мав місце у 6,4 % дітей, а у II групі – у 17,5 % спостережень ($P > 0,05$).

При поступленні до інфекційного стаціонару загальний стан хворих I та II клінічних груп спостереження у переважній більшості випадків був середньої важкості – 98,41 % та 97,5 % ($P > 0,05$).

Спільним симптомом початку гострого тонзилофарингіту в обох групах спостереження є підвищення температури тіла, так в I клінічній групі вона сягала 2,43 бала, в II клінічній групі – 3,54 бала. Фебрильна температура тіла ($38,5-39^{\circ}\text{C}$) у дебюті захворювання з високою чутливістю (69,3 %) та прогностичною цінністю позитивного результату 62,7 % вказувала на користь стрептококового тонзиліту.

Прояви інтоксикаційного синдрому на першу добу при госпіталізації та впродовж 6-и днів стаціонарного лікування були вірогідно виразнішими у представників II клінічної групи. Так наявність ознак інтоксикації з високою чутливістю (71,8 %), специфічністю (66,7 %), прогностичною цінністю позитивного результату 68,3 % свідчила на користь сГТФ. Ризик реалізації інфекції обумовленої вказаним збудником за наявності інтоксикаційного синдрому з виразністю $\geq 3,5$ бала складав 5,1%. Наявність головного болю $\geq 1,5$ бала з високою специфічністю (94,9 %), прогностичною цінністю позитивного результату 89 % вказувала на користь стрептококового тонзиліту.

Таким чином, переважання у хворого на ГТФ виразних симптомів інтоксикації та головного болю було характернішим для стрептококового тонзилофарингіту. У цьому відношенні наші дані співпадають з результатами інших досліджень [132].

Вважають, що біль та дискомфорт в горлі у дітей з Епштейн-Барр вірусним ГТФ є більш вираженими, ніж за іншого етіологічного чинника. У нашому дослідженні наведені показники в перші доби вірогідно не відрізнялися в групах порівняння, однак на 5 добу з однаковою чутливістю - 68,2% вказували на ЕБВ інфекцію. Шанси ЕБВ-тонзиліту зростали у 1,5 раза за виразності болю в горлі ≥ 2 балів та у 1,7 за наявності дискомфорту в горлі з виразністю ≥ 2 бала.

Слід також зазначити, що виразність диспептичних проявів $\geq 1,5$ бала на 5 добу отриманого лікування зі специфічністю 99%, прогностичною цінністю позитивного результату 95,4% вказувала на користь ЕБВ ГТФ, а ризик розвитку за наявності даного симптому зростав у 25,8%.

Виразність лімфаденопатії ≥ 2 балів на 5 добу госпіталізації зі специфічністю 87,1%, прогностичною цінністю позитивного результату 76,8% вказувала на користь ЕБВ ГТФ, а шанси розвитку за наявності даного симптому зростали у 5,1.

Наведена клінічна характеристика ГТФ у дітей дозволяє стверджувати, що наявність патогномонічних симптомів захворювання з певною їх виразністю (в балах), або їх комбінація, дозволяє альтернативно вирішувати питання щодо інфекції, викликаной БГСА або іншими збудниками.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Найбільш чутливими у виявленні стрептококового гострого тонзилофарингіту є наступні клінічні симптоми: температура тіла $\geq 3,5$ балів (чутливість 69,3%), нездужання $\geq 3,8$ балів (чутливість 77%), інтоксикація $\geq 3,5$ балів (чутливість 71,8%), гіперемія мигдаликів $\geq 3,5$ балів (чутливість 79,5%) та сума балів оцінки тяжкості $\geq 39,8$ балів (чутливість 74,4%). Наявність зазначених ознак у пацієнта з тонзилітом є підставою для обґрунтування антибіотикотерапії.

2. За даними комплексного клінічного обстеження хворих на гострий тонзилофарингіт у дітей низка клінічних симптомів свідчить на користь БГСА-тонзиліту, зокрема: нездужання $\geq 3,8$ балів (специфічність 66,7%, відношення шансів 6,7); в'ялість $\geq 3,5$ бала (специфічність 74,6%, відношення шансів 4,7); інтоксикація $\geq 3,5$ бала (специфічність 66,7%, відношення шансів 5,1); головний біль $\geq 1,5$ балів (специфічність 94,9%, відношення шансів 12,9).

3. Збереження ряду клінічних маркерів на 5-ту добу стаціонарного лікування із високою чутливістю та вірогідним ризиком свідчать на користь ЕБВ-тонзиліту, зокрема: біль в горлі ≥ 2 балів (чутливість 68,2%, відношення шансів 1,5); дискомфорт в горлі ≥ 2 балів (чутливість 68,2%, відношення шансів 1,7); диспептичні прояви $\geq 1,5$ бала (відношення шансів 25,8); лімфаденопатія ≥ 2 балів (відношення шансів 5,1).

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ

1. Для підтвердження БГСА-тонзилофарингіту у дітей, за умови відсутності швидких тестів, використовують шкалу оцінки тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту, що за умови досягненні загальної суми балів $\geq 39,8$ з чутливістю 74,4%, специфічністю 68,2% підтверджує БГСА та вимагає стартового призначення антибактеріальної терапії.

2. Патогномонічними клінічними ознаками фарингіту, спричиненого Епштейн-Барр вірусом, слід визнати збереження на 5-7 добу, зокрема диспептичних проявів $\geq 1,5$ бала (ЧТ - 20,7%, СП - 99%, СШ 29,8% (95%ДІ 3,4-19,6)), катару верхніх дихальних шляхів ≥ 1 бала (ЧТ - 27,4%, СП - 92,3%, СШ 4,5% (95%ДІ 1,9-10,7)), лімфаденопатії ≥ 2 балів (ЧТ - 42,8%, СП - 87,1%, СШ 5,1% (95%ДІ 2,5-10,2)), що може бути підставою для відміни антибактеріальної терапії, яка була призначена на старті лікування.

Аналіз проходження перевірки на академічну доброчесність.

Проведена перевірка магістерської роботи Мацкуляк Д.Д. «Сучасні особливості клінічної маніфестації гострого тонзилофарингіту різної етіології у дітей» за допомогою антиплагіатного сервісу «Unicheck» дає можливість стверджувати, що унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі становить 95,2%, що дозволяє оцінити даний матеріал як такий, в якому плагіату не виявлено в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. J. J. Kocher and T. D. Selby, “Antibiotics for sore throat.,” *Am Fam Physician*, vol. 90, no. 1, pp. 23–4, Jul. 2014.
2. A. Putto, “Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal?,” *Pediatrics*, vol. 80, no. 1, pp. 6–12, Jul. 1987.
3. R. Berner *et al.*, Eds., *DGPI Handbuch*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2018. doi: 10.1055/b-006-160379.
4. W. P. Shirley, A. L. Woolley, and B. J. Wiatrak, “Pharyngitis and Adenotonsillar Disease,” in *Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, Elsevier, 2010, pp. 2782–2802. doi: 10.1016/B978-0-323-05283-2.00197-X.
5. M. Hosoya, “Diagnosis of group A coxsackieviral infection using polymerase chain reaction,” *Arch Dis Child*, vol. 87, no. 4, pp. 316–319, Oct. 2002, doi: 10.1136/adc.87.4.316.
6. M. Hosoya, “Diagnosis of group A coxsackieviral infection using polymerase chain reaction,” *Arch Dis Child*, vol. 87, no. 4, pp. 316–319, Oct. 2002, doi: 10.1136/adc.87.4.316.
7. N. N. Patel and D. N. Patel, “Acute exudative tonsillitis.,” *Am J Med*, vol. 122, no. 1, pp. 18–20, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.026.
8. D. G. Morgan, J. C. Niederman, G. Miller, H. W. Smith, and J. M. Dowaliby, “Site of Epstein-Barr virus replication in the oropharynx.,” *Lancet*, vol. 2, no. 8153, pp. 1154–7, Dec. 1979, doi: 10.1016/s0140-6736(79)92384-5.
9. R. Kobayashi, H. Takeuchi, M. Sasaki, M. Hasegawa, and K. Hirai, “Detection of Epstein-Barr virus infection in the epithelial cells and lymphocytes of non-neoplastic tonsils by in situ hybridization and in situ PCR.,” *Arch Virol*, vol. 143, no. 4, pp. 803–13, 1998, doi: 10.1007/s007050050332.
10. L. H. Endo *et al.*, “Detection of Epstein-Barr virus in tonsillar tissue of children and the relationship with recurrent tonsillitis.,” *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, vol. 58, no. 1, pp. 9–15, Apr. 2001, doi: 10.1016/s0165-5876(00)00446-8.
11. J. E. Roughan and D. A. Thorley-Lawson, “The intersection of Epstein-Barr virus with the germinal center.,” *J Virol*, vol. 83, no. 8, pp. 3968–76, Apr. 2009, doi: 10.1128/JVI.02609-08.
12. J. Vassallo, L. A. de Camargo, C. A. Chagas, G. A. Pinto, and L. H. Endo, “Search for Herpesvirus 1 and 2 by in situ hybridization in tonsils and adenoids.,” *Int J*

Pediatr Otorhinolaryngol, vol. 69, no. 3, pp. 345–9, Mar. 2005, doi: 10.1016/j.ijporl.2004.10.006.

13. R. Kobayashi, H. Takeuchi, M. Sasaki, M. Hasegawa, and K. Hirai, “Detection of Epstein-Barr virus infection in the epithelial cells and lymphocytes of non-neoplastic tonsils by in situ hybridization and in situ PCR.,” *Arch Virol*, vol. 143, no. 4, pp. 803–13, 1998, doi: 10.1007/s007050050332.
14. E. Chiappini *et al.*, “Analysis of Different Recommendations From International Guidelines for the Management of Acute Pharyngitis in Adults and Children,” *Clin Ther*, vol. 33, no. 1, pp. 48–58, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.clinthera.2011.02.001.
15. J. Madurell, M. Balagué, M. Gómez, J. M. Cots, and C. Llor, “Impact of rapid antigen detection testing on antibiotic prescription in acute pharyngitis in adults. FARINGOCAT STUDY: a multicentric randomized controlled trial,” *BMC Fam Pract*, vol. 11, no. 1, p. 25, Dec. 2010, doi: 10.1186/1471-2296-11-25.
16. J. Ruiz-Aragón, R. Rodríguez López, and J. M. Molina Linde, “Evaluación de los métodos rápidos para la detección de *Streptococcus pyogenes*. Revisión sistemática y metaanálisis,” *An Pediatr (Engl Ed)*, vol. 72, no. 6, pp. 391–402, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.anpedi.2009.12.012.
17. G. M. Lasseter, C. A. McNulty, F. Richard Hobbs, D. Mant, and P. Little, “In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections,” *Fam Pract*, vol. 26, no. 6, pp. 437–444, Dec. 2009, doi: 10.1093/fampra/cmp054.
18. G. M. Lasseter, C. A. McNulty, F. Richard Hobbs, D. Mant, and P. Little, “In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections,” *Fam Pract*, vol. 26, no. 6, pp. 437–444, Dec. 2009, doi: 10.1093/fampra/cmp054.
19. W. J. McIsaac, “Empirical Validation of Guidelines for the Management of Pharyngitis in Children and Adults,” *JAMA*, vol. 291, no. 13, p. 1587, Apr. 2004, doi: 10.1001/jama.291.13.1587.
20. W. J. McIsaac, V. Goel, T. To, and D. E. Low, “The validity of a sore throat score in family practice.,” *CMAJ*, vol. 163, no. 7, pp. 811–5, Oct. 2000.
21. A. M. Fine, V. Nizet, and K. D. Mandl, “Large-Scale Validation of the Centor and McIsaac Scores to Predict Group A Streptococcal Pharyngitis,” *Arch Intern Med*, vol. 172, no. 11, Jun. 2012, doi: 10.1001/archinternmed.2012.950.

22. B. H. Willis, D. Coomar, and M. Baragilly, "Comparison of Centor and McIsaac scores in primary care: a meta-analysis over multiple thresholds," *British Journal of General Practice*, vol. 70, no. 693, pp. e245–e254, Apr. 2020, doi: 10.3399/bjgp20X708833.
23. A. Kanagasabai *et al.*, "Systematic review and meta-analysis of the accuracy of McIsaac and Centor score in patients presenting to secondary care with pharyngitis," *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 30, no. 4, pp. 445–452, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.cmi.2023.12.025.
24. M. E. Pichichero and J. R. Casey, "Bacterial eradication rates with shortened courses of 2nd- and 3rd-generation cephalosporins versus 10 days of penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults," *Diagn Microbiol Infect Dis*, vol. 59, no. 2, pp. 127–130, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.04.010.
25. O. K. KOLOSKOVA, L. O. BEZRUKOV, L. A. IVANOVA, I. B. HORBATIUK, and I. B. HORBATIUK, "Optimization of clinical diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis in children," *Archives of the Balkan Medical Union*, vol. 54, no. 1, pp. 51–56, Mar. 2019, doi: 10.31688/ABMU.2019.54.1.07.
26. F. Le Marechal, A. Martinot, A. Duhamel, I. Pruvost, and F. Dubos, "Streptococcal pharyngitis in children: a meta-analysis of clinical decision rules and their clinical variables," *BMJ Open*, vol. 3, no. 3, p. e001482, Mar. 2013, doi: 10.1136/bmjopen-2012-001482.
27. K. Krüger, N. Töpfner, R. Berner, J. Windfuhr, and J. H. Oltrogge, "Sore Throat," *Dtsch Arztebl Int*, Mar. 2021, doi: 10.3238/arztebl.m2021.0121.
28. A. M. G. Christensen, M. K. Thomsen, T. Ovesen, and T. E. Klug, "Are procalcitonin or other infection markers useful in the detection of group A streptococcal acute tonsillitis?," *Scand J Infect Dis*, vol. 46, no. 5, pp. 376–383, May 2014, doi: 10.3109/00365548.2014.885656.
29. K. Hasegawa, Y. Tsugawa, A. Cohen, and C. A. Camargo, "Infectious Disease-related Emergency Department Visits Among Children in the US," *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 34, no. 7, pp. 681–685, Jul. 2015, doi: 10.1097/INF.0000000000000704.
30. T. J. Witek, D. L. Ramsey, A. N. Carr, and D. K. Riker, "The natural history of community-acquired common colds symptoms assessed over 4-years," *Rhinology journal*, vol. 53, no. 1, pp. 81–88, Mar. 2015, doi: 10.4193/Rhino14.149.

31. X. Jin *et al.*, “Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019,” *EClinicalMedicine*, vol. 37, p. 100986, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100986.
32. M. G. Thompson *et al.*, “Underdetection of laboratory-confirmed influenza-associated hospital admissions among infants: a multicentre, prospective study,” *Lancet Child Adolesc Health*, vol. 3, no. 11, pp. 781–794, Nov. 2019, doi: 10.1016/S2352-4642(19)30246-9.
33. H. Nair *et al.*, “Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis,” *The Lancet*, vol. 378, no. 9807, pp. 1917–1930, Dec. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61051-9.
34. M. Simasek and D. A. Blandino, “Treatment of the common cold.,” *Am Fam Physician*, vol. 75, no. 4, pp. 515–20, Feb. 2007.
35. K. G. Nicholson, J. Kent, V. Hammersley, and E. Cancio, “Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden,” *BMJ*, vol. 315, no. 7115, pp. 1060–1064, Oct. 1997, doi: 10.1136/bmj.315.7115.1060.
36. E. Thomas, J.-M. Mattila, P. Lehtinen, T. Vuorinen, M. Waris, and T. Heikkinen, “Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection During the First Year of Life,” *J Infect Dis*, vol. 223, no. 5, pp. 811–817, Mar. 2021, doi: 10.1093/infdis/jiaa754.
37. S. O. Samusenko and I. V. Filatova, “MORBIDITY IN UKRAINIAN CHILDREN WITH DISEASES OF UPPER AIRWAYS, EAR AND PAPILLARY PROCESS: MODERN ASPECTS,” *International Medical Journal*, no. 3, pp. 60–66, Sep. 2020, doi: 10.37436/2308-5274-2020-3-12.
38. N. O. Shushliapina and O. Ye. Cherniakova, “FEATURES OF CAPILLARY BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH PATHOLOGY OF INTRANASAL STRUCTURES AND NASAL BREATHING DISORDERS,” *International Medical Journal*, no. 3, pp. 53–59, Sep. 2020, doi: 10.37436/2308-5274-2020-3-11.
39. M. A. Richardson, “Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis.,” *Med Clin North Am*, vol. 83, no. 1, pp. 75–83, viii, Jan. 1999, doi: 10.1016/s0025-7125(05)70088-2.
40. K. Y. Jung, H. H. Lim, G. Choi, and J. O. Choi, “Age-related changes of IgA immunocytes and serum and salivary IgA after tonsillectomy.,” *Acta Otolaryngol Suppl*, vol. 523, pp. 115–9, 1996.

41. R. B. Mitchell *et al.*, “Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)—Executive Summary,” *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, vol. 160, no. 2, pp. 187–205, Feb. 2019, doi: 10.1177/0194599818807917.
42. P. Brandtzaeg, “Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know,” *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, vol. 67, pp. S69–S76, Dec. 2003, doi: 10.1016/j.ijporl.2003.08.018.
43. C. Bocciolini, D. Dall’Olio, E. Cunsolo, P. P. Cavazzuti, and P. Laudadio, “Grisel’s syndrome: a rare complication following adenoidectomy.,” *Acta Otorhinolaryngol Ital*, vol. 25, no. 4, pp. 245–9, Aug. 2005.
44. M. Modrzynski and E. Zawisza, “An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children.,” *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, vol. 71, no. 5, pp. 713–9, May 2007, doi: 10.1016/j.ijporl.2006.12.018.
45. S. Chen, W.-W. Wang, Y. Wang, Y.-Q. Li, and L.-X. Zhu, “Cellular senescence in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy in children.,” *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, vol. 133, p. 110004, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110004.
46. M. Önal, T. Yılmaz, E. Bilgiç, S. F. Müftüoğlu, O. Kuşçu, and R. Ö. Günaydın, “Apoptosis in chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy.,” *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, vol. 79, no. 2, pp. 191–5, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.ijporl.2014.12.005.
47. H. Nave, A. Gebert, and R. Pabst, “Morphology and immunology of the human palatine tonsil.,” *Anat Embryol (Berl)*, vol. 204, no. 5, pp. 367–73, Nov. 2001, doi: 10.1007/s004290100210.
48. G. K. Scadding, “Immunology of the tonsil: a review.,” *J R Soc Med*, vol. 83, no. 2, pp. 104–7, Feb. 1990, doi: 10.1177/014107689008300216.
49. J. L. Gorfien, B. Noble, and L. Brodsky, “Comparison of the microanatomical distributions of macrophages and dendritic cells in normal and diseased tonsils.,” *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 110, no. 2, pp. 173–82, Feb. 2001, doi: 10.1177/000348940111000214.
50. M. E. Saafan, W. S. Ibrahim, and M. O. Tomoum, “Role of adenoid biofilm in chronic otitis media with effusion in children.,” *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 270, no. 9, pp. 2417–25, Sep. 2013, doi: 10.1007/s00405-012-2259-1.

51. R. Belcher and F. Virgin, "The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis.," *Med Sci (Basel)*, vol. 7, no. 2, Feb. 2019, doi: 10.3390/medsci7020035.
52. J. J. Johnston and R. Douglas, "Adenotonsillar microbiome: an update," *Postgrad Med J*, vol. 94, no. 1113, pp. 398–403, Jul. 2018, doi: 10.1136/postgradmedj-2018-135602.
53. J. Johnston *et al.*, "The bacterial community and local lymphocyte response are markedly different in patients with recurrent tonsillitis compared to obstructive sleep apnoea," *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, vol. 113, pp. 281–288, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.ijporl.2018.07.041.
54. L. Brodsky and R. J. Koch, "Bacteriology and Immunology of Normal and Diseased Adenoids in Children," *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, vol. 119, no. 8, pp. 821–829, Aug. 1993, doi: 10.1001/archotol.1993.01880200021003.
55. K. Ågren, K. Lindberg, A. Samulesson, S. Blomberg, J. Forsgren, and B. Rynnel-Dagöö, "What is wrong in chronic adenoiditis/tonsillitis immunological factor," *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, vol. 49, pp. S137–S139, Oct. 1999, doi: 10.1016/S0165-5876(99)00148-2.
56. G. Scadding, "Non-surgical treatment of adenoidal hypertrophy: The role of treating IgE-mediated inflammation," *Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 21, no. 8, pp. 1095–1106, Dec. 2010, doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01012.x.
57. V. Popovych *et al.*, "A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years," *Am J Otolaryngol*, vol. 40, no. 2, pp. 265–273, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.amjoto.2018.10.012.
58. C. S. Hayes and H. Williamson, "Management of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis.," *Am Fam Physician*, vol. 63, no. 8, pp. 1557–64, Apr. 2001.
59. D. L. Witsell *et al.*, "Quality of life after tonsillectomy in adults with recurrent or chronic tonsillitis," *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, vol. 138, no. S1, Jan. 2008, doi: 10.1016/j.otohns.2007.08.015.

60. T. J. Woolford, J. Hanif, S. Washband, C. K. Hari, and L. A. Ganguli, “The effect of previous antibiotic therapy on the bacteriology of the tonsils in children.,” *Int J Clin Pract*, vol. 53, no. 2, pp. 96–8, Mar. 1999.
61. J. R. Carapetis, A. C. Steer, E. K. Mulholland, and M. Weber, “The global burden of group A streptococcal diseases,” *Lancet Infect Dis*, vol. 5, no. 11, pp. 685–694, Nov. 2005, doi: 10.1016/S1473-3099(05)70267-X.
62. S. Pearce, A. C. Bowen, M. E. Engel, M. de la Lande, and D. D. Barth, “The incidence of sore throat and group A streptococcal pharyngitis in children at high risk of developing acute rheumatic fever: A systematic review and meta-analysis,” *PLoS One*, vol. 15, no. 11, p. e0242107, Nov. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0242107.
63. K. M. Miller *et al.*, “The global burden of sore throat and group A Streptococcus pharyngitis: A systematic review and meta-analysis,” *EClinicalMedicine*, vol. 48, p. 101458, Jun. 2022, doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101458.
64. R. Lozano *et al.*, “Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010,” *The Lancet*, vol. 380, no. 9859, pp. 2095–2128, Dec. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
65. A. Beaton *et al.*, “The American Heart Association’s Call to Action for Reducing the Global Burden of Rheumatic Heart Disease: A Policy Statement From the American Heart Association.,” *Circulation*, vol. 142, no. 20, pp. e358–e368, Nov. 2020, doi: 10.1161/CIR.0000000000000922.
66. J. Vekemans *et al.*, “Leveraging Vaccines to Reduce Antibiotic Use and Prevent Antimicrobial Resistance: A World Health Organization Action Framework,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 73, no. 4, pp. e1011–e1017, Aug. 2021, doi: 10.1093/cid/ciab062.
67. J. Vekemans *et al.*, “The Path to Group A Streptococcus Vaccines: World Health Organization Research and Development Technology Roadmap and Preferred Product Characteristics,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 69, no. 5, pp. 877–883, Aug. 2019, doi: 10.1093/cid/ciy1143.
68. E. R. Wald, “Antibiotic Treatment of Pharyngitis,” *Pediatr Rev*, vol. 22, no. 8, pp. 255–256, Aug. 2001, doi: 10.1542/pir.22-8-255.

69. J. R. Casey and M. E. Pichichero, “Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children,” *Pediatrics*, vol. 113, no. 4, pp. 866–82, Apr. 2004, doi: 10.1542/peds.113.4.866.
70. F. S. Herzon, “Peritonsillar abscess: Incidence, current management practices, and a proposal for treatment guidelines,” *Laryngoscope*, vol. 105, no. S3, pp. 1–17, Aug. 1995, doi: 10.1288/00005537-199508002-00001.
71. T. E. Klug, “Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender,” *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, vol. 33, no. 7, pp. 1163–1167, Jul. 2014, doi: 10.1007/s10096-014-2052-8.
72. R. Schmidt, A. Herzog, S. Cook, R. O’Reilly, E. Deutsch, and J. Reilly, “Complications of Tonsillectomy,” *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 133, no. 9, p. 925, Sep. 2007, doi: 10.1001/archotol.133.9.925.
73. J. I. Cohen, “Primary Immunodeficiencies Associated with EBV Disease,” 2015, pp. 241–265. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_10.
74. P. D. Patel, R. Alghareeb, A. Hussain, M. V Maheshwari, and N. Khalid, “The Association of Epstein-Barr Virus With Cancer,” *Cureus*, Jun. 2022, doi: 10.7759/cureus.26314.
75. N. R. Jog and J. A. James, “Epstein Barr Virus and Autoimmune Responses in Systemic Lupus Erythematosus,” *Front Immunol*, vol. 11, Feb. 2021, doi: 10.3389/fimmu.2020.623944.
76. C. N. R. Lino and S. Ghosh, “Epstein–Barr Virus in Inborn Immunodeficiency—More Than Infection,” *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 19, p. 4752, Sep. 2021, doi: 10.3390/cancers13194752.
77. P. Fu *et al.*, “Bacterial Epidemiology and Antimicrobial Resistance Profiles in Children Reported by the ISPED Program in China, 2016 to 2020,” *Microbiol Spectr*, vol. 9, no. 3, Dec. 2021, doi: 10.1128/Spectrum.00283-21.
78. T. Shi, L. Huang, and J. Tian, “Prevalence of Epstein-Barr Viral DNA among children at a single hospital in Suzhou, China,” *J Pediatr (Rio J)*, vol. 98, no. 2, pp. 142–146, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.006.
79. G. Xiong *et al.*, “Epstein-Barr Virus (EBV) Infection in Chinese Children: A Retrospective Study of Age-Specific Prevalence,” *PLoS One*, vol. 9, no. 6, p. e99857, Jun. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0099857.

80. S. Jayasooriya *et al.*, “Early Virological and Immunological Events in Asymptomatic Epstein-Barr Virus Infection in African Children,” *PLoS Pathog*, vol. 11, no. 3, p. e1004746, Mar. 2015, doi: 10.1371/journal.ppat.1004746.
81. H. H. Balfour, F. Sifakis, J. A. Sliman, J. A. Knight, D. O. Schmeling, and W. Thomas, “Age-Specific Prevalence of Epstein–Barr Virus Infection Among Individuals Aged 6–19 Years in the United States and Factors Affecting Its Acquisition,” *J Infect Dis*, vol. 208, no. 8, pp. 1286–1293, Oct. 2013, doi: 10.1093/infdis/jit321.
82. A. Kuri *et al.*, “Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom,” *BMC Public Health*, vol. 20, no. 1, p. 912, Dec. 2020, doi: 10.1186/s12889-020-09049-x.
83. L. S. Young and P. G. Murray, “Epstein–Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours,” *Oncogene*, vol. 22, no. 33, pp. 5108–5121, Aug. 2003, doi: 10.1038/sj.onc.1206556.
84. G. Fourcade *et al.*, “Evolution of EBV seroprevalence and primary infection age in a French hospital and a city laboratory network, 2000-2016.,” *PLoS One*, vol. 12, no. 4, p. e0175574, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0175574.
85. K. Takeuchi *et al.*, “Prevalence of Epstein–Barr virus in Japan: Trends and future prediction,” *Pathol Int*, vol. 56, no. 3, pp. 112–116, Mar. 2006, doi: 10.1111/j.1440-1827.2006.01936.x.
86. K. H. Son and M. Y. Shin, “Clinical features of Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in hospitalized Korean children.,” *Korean J Pediatr*, vol. 54, no. 10, pp. 409–13, Oct. 2011, doi: 10.3345/kjp.2011.54.10.409.
87. Y. Wu *et al.*, “Clinical manifestations and laboratory results of 61 children with infectious mononucleosis,” *Journal of International Medical Research*, vol. 48, no. 10, p. 030006052092455, Oct. 2020, doi: 10.1177/0300060520924550.
88. K. Luzuriaga and J. L. Sullivan, “Infectious Mononucleosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 21, pp. 1993–2000, May 2010, doi: 10.1056/NEJMcp1001116.
89. M. Agarwal, S. K. Raghuwanshi, and D. P. Asati, “Antibiotic Use in Sore Throat: Are We Judicious?,” *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 67, no. 3, pp. 267–70, Sep. 2015, doi: 10.1007/s12070-015-0864-1.

90. “The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2018/2019,” *EFSA Journal*, vol. 19, no. 4, Apr. 2021, doi: 10.2903/j.efsa.2021.6490.
91. A. Seeley, T. Fanshawe, M. Voysey, A. Hay, M. Moore, and G. Hayward, “Diagnostic accuracy of Fever-PAIN and Centor criteria for bacterial throat infection in adults with sore throat: a secondary analysis of a randomised controlled trial.,” *BJGP Open*, vol. 5, no. 6, 2021, doi: 10.3399/BJGPO.2021.0122.
92. J. P. Windfuhr, N. Toepfner, G. Steffen, F. Waldfahrer, and R. Berner, “Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management,” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 273, no. 4, pp. 973–987, Apr. 2016, doi: 10.1007/s00405-015-3872-6.
93. S. Thillaivanam, A. M. Amin, S. Gopalakrishnan, and B. Ibrahim, “The effectiveness of the McIsaac clinical decision rule in the management of sore throat: an evaluation from a pediatrics ward,” *Pediatr Res*, vol. 80, no. 4, pp. 516–520, Oct. 2016, doi: 10.1038/pr.2016.113.
94. F. Pineda Gea, V. L. López Fitoria, H. Bermúdez, and J. J. Castillo, “Criterios de Centor modificados por MacIsaac y su eficacia diagnóstica y terapéutica en faringoamigdalitis aguda en niños, Revisión sistemática,” *Revista Torreón Universitario*, vol. 11, no. 31, pp. 119–133, May 2022, doi: 10.5377/rtu.v11i31.14227.
95. R. Luo, J. Sickler, F. Vahidnia, Y.-C. Lee, B. Frogner, and M. Thompson, “Diagnosis and Management of Group a Streptococcal Pharyngitis in the United States, 2011-2015.,” *BMC Infect Dis*, vol. 19, no. 1, p. 193, Feb. 2019, doi: 10.1186/s12879-019-3835-4.
96. M. A. Gerber *et al.*, “Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis,” *Circulation*, vol. 119, no. 11, pp. 1541–1551, Mar. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959.
97. T.-H. Hsieh *et al.*, “Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children?,” *J Microbiol Immunol Infect*, vol. 44, no. 5, pp. 328–32, Oct. 2011, doi: 10.1016/j.jmii.2010.08.009.
98. A. L. Bisno, “Acute Pharyngitis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 344, no. 3, pp. 205–211, Jan. 2001, doi: 10.1056/NEJM200101183440308.
99. K. M. Edmond, K. Grimwood, J. B. Carlin, P. Chondros, G. G. Hogg, and P. L. Barnett, “Streptococcal pharyngitis in a paediatric emergency department.,” *Med J*

Aust, vol. 165, no. 8, pp. 420–3, Oct. 1996, doi: 10.5694/j.1326-5377.1996.tb138577.x.

100. M.-J. Kang *et al.*, “Infectious mononucleosis hepatitis in young adults: two case reports,” *Korean J Intern Med*, vol. 24, no. 4, pp. 381–7, Dec. 2009, doi: 10.3904/kjim.2009.24.4.381.
101. A. L. Bisno, M. A. Gerber, J. M. Gwaltney, E. L. Kaplan, R. H. Schwartz, and Infectious Diseases Society of America, “Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America,” *Clin Infect Dis*, vol. 35, no. 2, pp. 113–25, Jul. 2002, doi: 10.1086/340949.
102. C. Dubois *et al.*, “Diagnostic accuracy of rapid nucleic acid tests for group A streptococcal pharyngitis: systematic review and meta-analysis,” *Clin Microbiol Infect*, vol. 27, no. 12, pp. 1736–1745, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.021.
103. P. Little *et al.*, “Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management),” *BMJ*, vol. 347, no. oct10 3, pp. f5806–f5806, Oct. 2013, doi: 10.1136/bmj.f5806.
104. M. Holub, O. Beran, N. Kaspříková, and P. Chalupa, “Neutrophil to lymphocyte count ratio as a biomarker of bacterial infections,” *Open Medicine*, vol. 7, no. 2, pp. 258–261, Apr. 2012, doi: 10.2478/s11536-012-0002-3.
105. B. Elmas *et al.*, “Performance of Clinical Features, Acute Phase Reactants and Group A Streptococcus Rapid Test in Evaluation of the Etiologic Agents for Tonsillopharyngitis in Children,” *Clin Lab*, vol. 63, no. 07+08/2017, 2017, doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.170124.
106. M. K. Smatti, D. W. Al-Sadeq, N. H. Ali, G. Pintus, H. Abou-Saleh, and G. K. Nasrallah, “Epstein–Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update,” *Front Oncol*, vol. 8, Jun. 2018, doi: 10.3389/fonc.2018.00211.
107. M. De Paschale, “Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions,” *World J Virol*, vol. 1, no. 1, p. 31, 2012, doi: 10.5501/wjv.v1.i1.31.
108. O. A. Odumade, K. A. Hogquist, and H. H. Balfour, “Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections,” *Clin Microbiol Rev*, vol. 24, no. 1, pp. 193–209, Jan. 2011, doi: 10.1128/CMR.00044-10.

109. A. Crowley, J. Connell, K. Schaffer, W. Hall, and J. Hassan, "Is There Diagnostic Value in Detection of Immunoglobulin G Antibodies to the Epstein–Barr Virus Early Antigen?," *Biores Open Access*, vol. 1, no. 6, pp. 291–296, Dec. 2012, doi: 10.1089/biores.2012.0274.
110. B. C. Gärtner *et al.*, "No Correlation in Epstein-Barr Virus Reactivation Between Serological Parameters and Viral Load," *J Clin Microbiol*, vol. 38, no. 6, pp. 2458–2458, Jun. 2000, doi: 10.1128/JCM.38.6.2458-2458.2000.
111. R. D. Hess, "Routine Epstein-Barr Virus Diagnostics from the Laboratory Perspective: Still Challenging after 35 Years," *J Clin Microbiol*, vol. 42, no. 8, pp. 3381–3387, Aug. 2004, doi: 10.1128/JCM.42.8.3381-3387.2004.
112. H. B. Jenson, "Virologic diagnosis, viral monitoring, and treatment of epstein-barr virus infectious mononucleosis," *Curr Infect Dis Rep*, vol. 6, no. 3, pp. 200–207, Jun. 2004, doi: 10.1007/s11908-004-0009-2.
113. J. S. Klutts, B. A. Ford, N. R. Perez, and A. M. Gronowski, "Evidence-Based Approach for Interpretation of Epstein-Barr Virus Serological Patterns," *J Clin Microbiol*, vol. 47, no. 10, pp. 3204–3210, Oct. 2009, doi: 10.1128/JCM.00164-09.
114. A. Guerrero-Ramos, M. Patel, K. Kadakia, and T. Haque, "Performance of the Architect EBV Antibody Panel for Determination of Epstein-Barr Virus Infection Stage in Immunocompetent Adolescents and Young Adults with Clinical Suspicion of Infectious Mononucleosis," *Clinical and Vaccine Immunology*, vol. 21, no. 6, pp. 817–823, Jun. 2014, doi: 10.1128/CVI.00754-13.
115. E. P. Dias, M. L. da Rocha, M. O. de O. Carvalho, and L. M. da F. de Amorim, "Detection of Epstein-Barr virus in recurrent tonsillitis.," *Braz J Otorhinolaryngol*, vol. 75, no. 1, pp. 30–4, 2009, doi: 10.1016/s1808-8694(15)30828-4.
116. T. Marshall-Andon and P. Heinz, "How to use ... the Monospot and other heterophile antibody tests," *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, vol. 102, no. 4, pp. 188–193, Aug. 2017, doi: 10.1136/archdischild-2016-311526.
117. M. L. Gulley and W. Tang, "Laboratory Assays for Epstein-Barr Virus-Related Disease," *The Journal of Molecular Diagnostics*, vol. 10, no. 4, pp. 279–292, Jul. 2008, doi: 10.2353/jmoldx.2008.080023.
118. B. Nagpal, S. H.S., A. Kishore, U. Hegde, A. S., and M. N. Sumana, "Evaluation of infectious mononucleosis status among a cohort of dental students," *International Journal of Advances in Medicine*, pp. 116–119, 2016, doi: 10.18203/2349-3933.ijam20160201.

119. S. K. Dunmire, P. S. Verghese, and H. H. Balfour, "Primary Epstein-Barr virus infection," *Journal of Clinical Virology*, vol. 102, pp. 84–92, May 2018, doi: 10.1016/j.jcv.2018.03.001.
120. E. K. Vouloumanou, P. I. Rafailidis, and M. E. Falagas, "Current diagnosis and management of infectious mononucleosis.," *Curr Opin Hematol*, vol. 19, no. 1, pp. 14–20, Jan. 2012, doi: 10.1097/MOH.0b013e32834daa08.
121. H. Chi, N.-C. Chiu, W.-C. Li, and F.-Y. Huang, "Etiology of acute pharyngitis in children: is antibiotic therapy needed?," *J Microbiol Immunol Infect*, vol. 36, no. 1, pp. 26–30, Mar. 2003.
122. C. C. Butler, "Predicting the clinical course of suspected acute viral upper respiratory tract infection in children," *Fam Pract*, vol. 22, no. 1, pp. 92–95, Nov. 2004, doi: 10.1093/fampra/cmh713.
123. O. Boyarchuk, O. Mochulska, and R. Komorovsky, "Diagnosis and management of pharyngitis in children: a survey study in Ukraine," *Germs*, vol. 11, no. 3, pp. 363–371, Sep. 2021, doi: 10.18683/germs.2021.1273.
124. E.-M. Páez-Guillán, J. Campos-Franco, R. Alende, Y. Garitaonaindía, and A. González-Quintela, "Transient hypertriglyceridemia: a common finding during Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis.," *Lipids Health Dis*, vol. 20, no. 1, p. 177, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12944-021-01603-9.
125. A. Chovel-Sella *et al.*, "Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis.," *Pediatrics*, vol. 131, no. 5, pp. e1424-7, May 2013, doi: 10.1542/peds.2012-1575.
126. ESCMID Sore Throat Guideline Group *et al.*, "Guideline for the management of acute sore throat.," *Clin Microbiol Infect*, vol. 18 Suppl 1, pp. 1–28, Apr. 2012, doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x.
127. M. Gottlieb, B. Long, and A. Koyfman, "Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Streptococcal Pharyngitis Mimics.," *J Emerg Med*, vol. 54, no. 5, pp. 619–629, May 2018, doi: 10.1016/j.jemermed.2018.01.031.
128. A. P. Ralph, S. Noonan, V. Wade, and B. J. Currie, "The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease.," *Med J Aust*, vol. 214, no. 5, pp. 220–227, Mar. 2021, doi: 10.5694/mja2.50851.

129. M. L. van Driel, A. I. De Sutter, S. Thorning, and T. Christiaens, “Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis.,” *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 3, no. 3, p. CD004406, Mar. 2021, doi: 10.1002/14651858.CD004406.pub5.
130. R. M. Centor, J. J. Allison, and S. J. Cohen, “Pharyngitis Management: Defining the Controversy,” *J Gen Intern Med*, vol. 22, no. 1, pp. 127–130, Jan. 2007, doi: 10.1007/s11606-006-0020-4.
131. J. Sweatman, “Good clinical practice: a nuisance, a help or a necessity for clinical pharmacology?,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 55, no. 1, pp. 1–5, Jan. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01713.x.
132. M. Regoli, E. Chiappini, F. Bonsignori, L. Galli, and M. de Martino, “Update on the management of acute pharyngitis in children,” *Ital J Pediatr*, vol. 37, no. 1, p. 10, 2011, doi: 10.1186/1824-7288-37-10.

Додаток А

Шкала оцінки тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту

	Скарги:	1	2	3	4	5	6	7
		доба	доба	доба	доба	доба	доба	доба
1	Біль в горлі							
2	Утруднення під час ковтання							
3	Дискомфорт у горлі							
4	Трагусна реакція							
5	Охриплість							
6	Головний біль							
7	Біль в животі							
8	Блювота							
9	Неприємний запах із рота							
10	Нездужання							
11	Відмова від їжі							
12	Кашель							
13	Нежить							
14	Висипка на тілі							
	Об'єктивне дослідження:							
15	Температура тіла (37,5-38,0С-16, 38,0-38,5С-26, 38,5-39С-36, 39-40С-46)							
16	Інтоксикаційний синдром							
17	В'ялість							
18	Сонливість							
19	Катаральні прояви з боку ВДШ							
20	Диспептичні прояви							
	Status localis:							
21	Набряк слизової ротоглотки							
22	Гіперемія слизової ротоглотки							
23	Висип на слизовій ротоглотки							
24	Гіпертрофія мигдаликів							
25	Гіперемія мигдаликів							
26	Рихлість мигдаликів							
27	Нашарування на мигдаликах							
28	Колір нашарувань (1-сіруваті, 2-білі, 3-пінисті)							
	Стан регіонарних лімфатичних вузлів:							
29	Збільшення							
30	Болочість при пальпації							
31	Тяжистість							

0 балів – відсутність симптому, 1 бал – помірні прояви, 2 бали – середні, 3 бали – виражені, 4 бали – значно виражені ознаки.