

Роль экспресс-диагностики в выборе рациональной терапии тонзиллофарингита у детей

И. А. Дронов, Н. А. Геппе

Tonsillopharyngitis in Children: Role of Rapid Diagnostic Techniques in Choosing Optimal Treatment

I. A. Dronov, N. A. Geppe

Острое воспаление слизистой оболочки глотки (фарингит) и нёбных миндалин (тонзиллит) является одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью. При этом в большинстве случаев постановка данных диагнозов влечет за собой назначение антибактериальной терапии [8]. В МКБ-10 тонзиллит и фарингит рассматриваются как отдельные нозологиче-

ские формы. Однако поскольку чаще всего отмечается их совместное проявление, в научной литературе обоснованно используется термин тонзиллофарингит. Необходимо также отметить, что в англоязычных научных публикациях под термином «фарингит» нередко подразумевается воспаление не только слизистой оболочки глотки, но и нёбных миндалин.

Цель работы — на основании обзора современной научной литературы показать роль экспресс-диагностики стрептококковой инфекции в выборе рациональной терапии тонзиллофарингита у детей, а также представить клинический пример, демонстрирующий важность применения экспресс-диагностики.

Этиология тонзиллофарингита

Этиологическая структура острого тонзиллофарингита крайне разнообразна, однако обычно он имеет инфекционную природу. Примерно в 40% случаев данное заболевание является проявлением ОРВИ (чаще всего риновирусов, коронавируса, аденовирусов) [9, 10, 19]. Тонзиллофарингит также сопровождается типичными проявлениями инфекционного мононуклеоза, вызываемого EBV [12]. Реже причиной его возникновения являются бактерии, наиболее частый и важный возбудитель среди которых — β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*), с ним связано 15–36% случаев заболевания у детей и 5–10% у взрослых. Доля других бактериальных возбудителей (β -гемолитических стрептококков групп С и G, *Neisseria* spp., *Corynebacterium* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma pneumoniae* и др.) в этиологии острого тонзиллофарингита в сумме составляет менее 10% [9, 10, 19]. Необходимо отметить, что под терминами «стрептококковый тонзиллофарингит», «стрептококковый фарингит» в научной литературе обычно подразумевается только заболевание, вызванное БГСА.

Значение антибактериальной терапии

Более 60 лет назад медицинской наукой было доказано, что инфекционные заболевания, вызванные БГСА, требуют обязательного назначения системной антибактериальной терапии. Это связано с опасностью развития серьезных осложнений (острой ревматической лихорадки, постстрептококкового гломерулонефрита и др.). В частности, в докладе «Эпидемиология и профилактика ревматической лихорадки», представленном еще в 1951 г. на заседании Нью-Йоркской академии медицины, по результатам исследования около 2000 случаев экссудативного фарингита было отмечено, что назначение при данном заболевании пенициллина снижает частоту развития острой ревматической лихорадки более чем в 20 раз ($p < 0,000002$) [18]. По данным Кокрановского систематического обзора, включавшего 27 доказательных исследований, опубликованных в 1966–2006 гг., назначение антибиотиков при боли в горле существенно снижает вероятность как поздних негнойных (острая ревматическая лихорадка), так и ранних гнойных (средний отит, синусит, перитонзиллярный абсцесс) осложнений [11].

В то же время применение антибактериальной терапии при вирусных инфекциях необоснованно и даже опасно, поскольку не предупреждает развитие бактериальных осложнений, ведет к безосновательному увеличению стоимости лечения, способствует росту резистентности бактерий к антибиотикам, может приводить к развитию нежелательных лекарственных реакций [5].

Проведенные международные исследования показывают, что системные антибиотики назначаются более 70% больных с явлениями острого тонзиллофарингита [9]. Согласно результатам российского фармакоэпидемиологического исследования, в нашей стране данные препараты пропи-

сываются 95% пациентов с болью в горле [3]. Необходимо учитывать, что и российские пациенты рассматривают боль в горле как одно из наиболее частых «показаний» для самостоятельного приема антибактериальных средств [1]. Таким образом, учитывая частоту выявления БГСА, не менее половины больных с острым тонзиллофарингитом получают системные антибиотики необоснованно.

Принципы верификации этиологии тонзиллофарингита

Для принятия верного решения о проведении антибактериальной терапии при остром тонзиллофарингите требуется верификация случаев заболевания, вызванных БГСА. Диагноз «стрептококковый тонзиллофарингит» устанавливается на основании клинических данных и результатов микробиологического исследования — бактериологического анализа и/или экспресс-теста на антиген БГСА. Помочь в выявлении стрептококковой этиологии заболевания могут эпидемиологические данные [6].

Характерными клиническими признаками данного заболевания являются:

- острое начало;
- боль в горле, усиливающаяся при глотании;
- лихорадка с ознобом;
- головная боль;
- яркая гиперемия миндалин;
- гнойный экссудат в лакунах (лакунарная ангина) или нагноение лимфоидных фолликулов (фолликулярная ангина) небных миндалин;
- реакция тонзиллярных лимфоузлов.

Помимо этого могут отмечаться артралгии и миалгии, боль в животе, тошнота и рвота, сыпь (скарлатиноподобная), петехии на мягком нёбе. Ринит, кашель, осиплость голоса, конъюнктивит, стоматит и диарея не характерны для стрептококковой этиологии заболевания и свидетельствуют в пользу ОРВИ [2, 10, 14, 19].

Для выявления острого тонзиллофарингита стрептококковой этиологии на основании клинических данных были предложены различные шкалы с балльной оценкой. Наиболее широко в повседневной практике применяется шкала Сентора в модификации Мак-Айзека. Она включает 4 клинических критерия, каждый из которых оценивается в 1 балл:

- температура тела > 38 °С;
- отсутствие кашля;
- увеличение и болезненность шейных лимфоузлов;
- отечность миндалин и наличие в них экссудата.

Кроме того, шкала включает возрастной критерий: возраст от 3 до 14 лет оценивается в 1 балл, от 15 до 44 лет — в 0 баллов, при возрасте пациента 45 лет и более от суммы отнимается 1 балл. При суммарной оценке в 1 балл вероятность стрептококкового тонзиллофарингита составляет менее 10%. При повышении суммы баллов данная вероятность также увеличивается, но даже при оценке в 4–5 баллов она составляет около 52% [6]. В целом шкала Сентора в модификации Мак-Айзека весьма удобна для повседневной клинической практики, но ее диагностическая ценность невысока.

Таким образом, на основании клинических данных достоверно определить этиологию острого тонзиллофарингита не представляется возможным. При наличии картины заболевания, типичной для стрептококковой этиологии,

выявить БГСА удается только примерно в половине случаев. В то же время отсутствие подобной картины не исключает данную этиологию процесса, поэтому для установления стрептококкового происхождения острого тонзиллофарингита необходимо проведение микробиологического исследования.

Бактериологическое исследование является традиционным методом верификации данного заболевания, позволяющим выявить не только БГСА, но и других возможных бактериальных возбудителей болезни, а также определить чувствительность бактерий к антибиотикам. Однако его проведение сопряжено с рядом объективных трудностей: материал для анализа необходимо доставить в специализированную лабораторию в течение двух часов, в случаях нарушения правил его забора или транспортировки диагностическая точность исследования существенно снижается. Кроме того, следует учитывать, что окончательный результат может быть получен не ранее чем через двое суток [6].

Большое клиническое значение имеет ранняя диагностика стрептококковой этиологии тонзиллофарингита, которая позволяет в самом начале заболевания назначить обоснованную антибактериальную терапию. Это ведет к уменьшению длительности болезни, существенному снижению риска ранних осложнений и значительному сокращению периода заразности пациента, что, в свою очередь, снижает вероятность распространения стрептококковой инфекции. Однако верификация стрептококкового тонзиллофарингита остается актуальной и в том случае, если она не была проведена на раннем этапе. Установлено, что даже отсроченное назначение антибактериальной терапии (вплоть до 9-го дня от начала болезни) значительно уменьшает риск развития наиболее опасного осложнения — острой ревматической лихорадки [17]. Кроме того, верификация возбудителя и назначение терапии на позднем этапе заболевания могут иметь эпидемиологическое значение, так как предотвращают формирование носительства БГСА. Поэтому даже если пациент с острым тонзиллофарингитом обратился к врачу в период реконвалесценции, целесообразно как можно быстрее провести микробиологическое исследование.

Экспресс-диагностика стрептококкового тонзиллофарингита

В связи с указанными выше трудностями, возникающими при использовании бактериологического исследования, большое значение приобретают методы экспресс-диагностики, направленной на выявление БГСА. В настоящее время в мире разработано около 200 тестовых систем для быстрой верификации стрептококкового тонзиллофарингита, однако многие из них имеют низкую диагностическую ценность и неспособны адекватно заменить бактериологическое исследование. В то же время ряд современных систем для экспресс-диагностики стрептококковой этиологии заболевания демонстрируют чувствительность и специфичность, сопоставимую с данным исследованием. Применение тестовых систем с высокой диагностической точностью для быстрой диагностики позволяет, с одной стороны, отказаться от необоснованного назначения антибактериальной терапии при вирусных инфекциях, а с другой — своевременно назначить системный антибиотик при стрептококковом тонзиллофарингите. Массовое использование экспресс-диагностики, направ-

ленной на выявление БГСА при остром тонзиллофарингите, в одном из регионов Франции привело к сокращению назначений антибиотиков при данном заболевании на 41% [16]. Похожие результаты были получены при исследовании, проведенном в Греции: врачи, которые начали использовать экспресс-диагностику стрептококковой инфекции, стали назначать системные антибиотики при остром тонзиллофарингите на 44% реже [13]. Большой интерес представляет опубликованное в 2012 г. фармакоэкономическое исследование, в котором методом моделирования были оценены 7 стратегий терапии острого тонзиллофарингита у детей и взрослых:

- 1) наблюдение за пациентами (антибиотик не назначается);
- 2) принятие решения о назначении антибиотика на основании клинической оценки в баллах;
- 3) принятие решения о назначении антибиотика на основании результатов экспресс-диагностики;
- 4) принятие решения о назначении антибиотика на основании результатов бактериологического исследования;
- 5) принятие решения о назначении антибиотика на основании клинической оценки в баллах и результатов экспресс-диагностики;
- 6) принятие решения о назначении антибиотика на основании результатов экспресс-диагностики и бактериологического исследования;
- 7) назначение антибактериальной терапии всем пациентам.

По результатам исследования было установлено, что использование 3-й стратегии (основываясь только на результатах экспресс-диагностики) имеет лучшее соотношение затраты/эффективность как у детей, так и у взрослых: экономия средств за счет предупреждения гнойных осложнений в случае назначения антибиотиков при верифицированном стрептококковом тонзиллофарингите у детей составила 970 евро, а у взрослых — 903 евро на человека в год [15]. Во многих странах использование экспресс-диагностики, направленной на выявление БГСА, уже стало рутинным методом исследования.

В последнее время у российских врачей также появилась возможность высокоточной быстрой диагностики стрептококкового тонзиллофарингита: 2 года назад в нашей стране была зарегистрирована система, обладающая очень высокой диагностической точностью выявления БГСА (чувствительность и специфичность более 95%) [4].

Система «Стрептатест» представляет собой диагностический набор для выявления специфического антигена стрептококка группы А в материале, полученном при мазке со слизистой оболочки задней стенки глотки и небных миндалин. Набор включает 2 реагента, которые позволяют экстрагировать антиген БГСА из материала, и тест-полоску, работающую по иммунохроматографическому принципу. На мембрану тест-полоски в тестовой зоне нанесено иммобилизованное антитело к специфическому антигену БГСА (смешанное с частицами пурпурного латекса), а в контрольной зоне — экстракционный реагент (также смешанный с частицами пурпурного латекса).

Исследование выполняется следующим образом (рис. 1).

1–2. В одноразовую эластичную пробирку помещается по 4 капли двух реагентов, в результате чего получается экстрагирующий раствор.

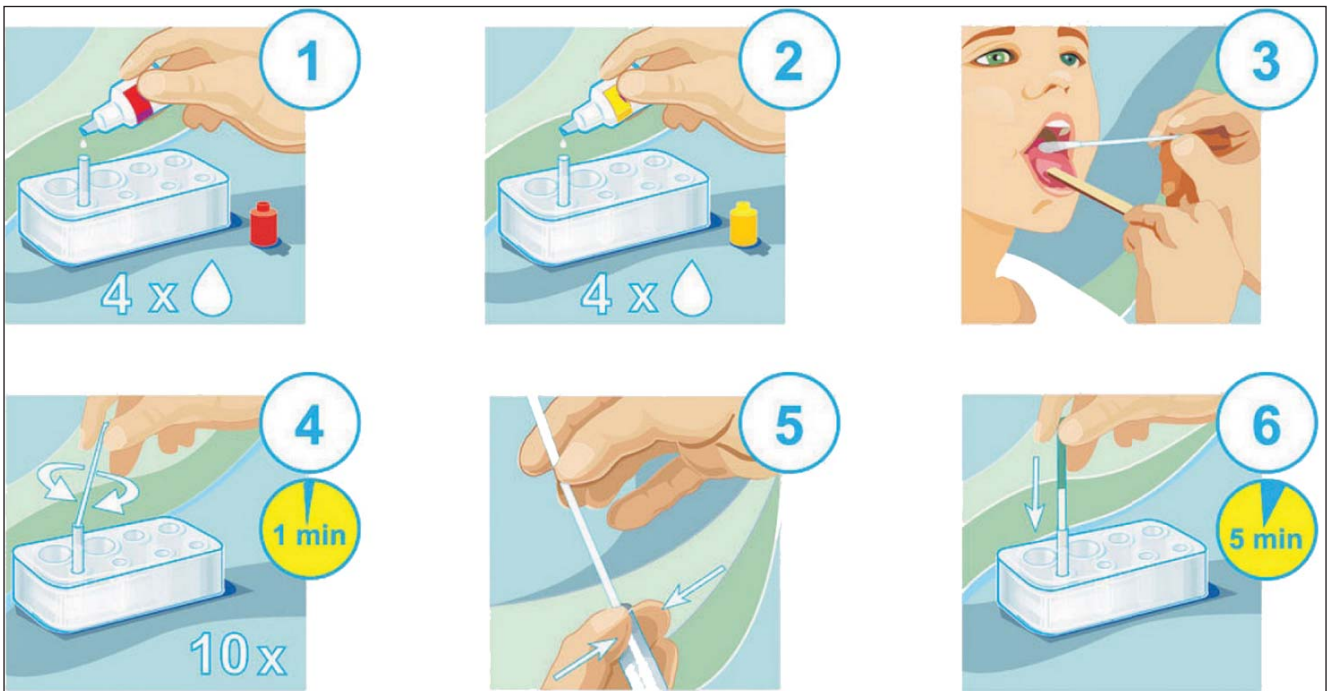


Рис. 1. Проведение анализа с помощью диагностической системы «Стрептатест»

3. С помощью тампона берется мазок со слизистой оболочки задней стенки глотки и нёбных миндалин.

4. Тампон с полученным материалом помещают в пробирку с экстрагирующим раствором, крутят по своей оси 10 раз и оставляют на 1 минуту.

5. Затем тампон извлекают из пробирки, отжимая за счет сдавливания ее краев.

6. В пробирку помещают тест-полоску на 5 минут.

По истечении указанного времени тест-полоску извлекают из пробирки и оценивают результат (рис. 2). В случае если в материале содержится БГСА, его специфический антиген накапливается в экстрагирующем растворе. После помещения тест-полоски в пробирку раствор двигается по

ее мембране за счет капиллярного эффекта. Специфический антиген БГСА фиксируется в тестовой зоне (в силу сэндвич-реакции с иммобилизованным антителом), при этом происходит окраска зоны в пурпурный цвет за счет частиц латекса. Данный результат указывает на наличие в материале БГСА. Необходимо отметить, что даже слабое окрашивание тестовой зоны свидетельствует о положительном результате. В случае если в материале нет БГСА, иммунохроматографическая реакция не реализуется и окраска тестовой зоны не происходит. Независимо от результата в тестовой зоне раствор продолжает передвигаться вдоль мембраны, и в результате реакции с экстракционным реагентом частицы латекса окрашивают контрольную зону в пурпурный цвет. Наличие окрашенной полосы в контрольной зоне означает правильное течение реакции.

Диагностическая система «Стрептатест» компактна, при этом помимо реагентов и тест-полосок она включает в себя все необходимое для проведения анализа (тампоны для мазка, шпатели, пробирки). Это дает возможность врачу выполнить исследование и получить результат уже через 6 минут в поликлинике, на дому, в машине неотложной медицинской помощи, медицинском кабинете школы или детского сада.

Выбор терапии по результатам экспресс-диагностики

В случае положительного результата экспресс-диагностики, направленной на выявление БГСА, необходимо назначение антибактериальной терапии. Учитывая, что БГСА не имеет механизмов резистентности к β-лактамам антибиотикам, в качестве препаратов выбора при остром стрептококковом тонзиллофарингите рассматриваются феноксиметилпенициллин и амоксициллин. Однако клиническая эффективность при использовании данных препаратов достигается не всегда. Это связано прежде всего с феноменом копатогенности: другие бактерии полости рта (стафилококки и анаэробные бактерии) продуцируют β-лактамазы, разрушающие пенициллины, тем самым защищая БГСА от воздействия антибиотиков.

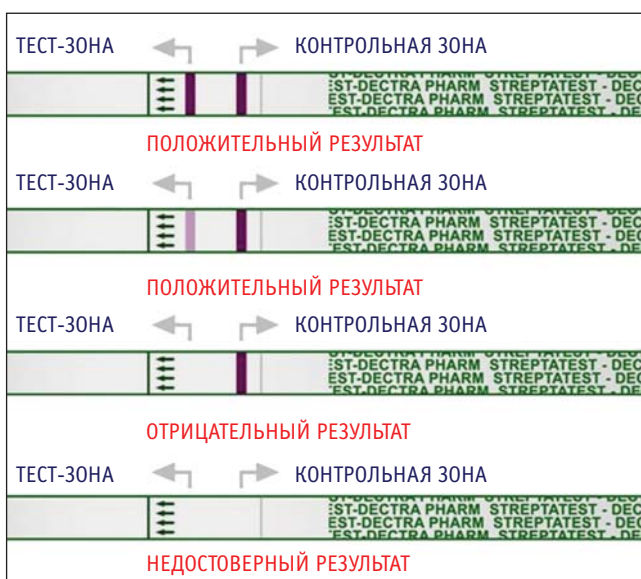


Рис. 2. Оценка результатов анализа, выполненного с помощью диагностической системы «Стрептатест»

Поэтому при рецидивирующем тонзиллофарингите, а также у детей, получавших в последние 6 месяцев антибиотики, рекомендуется использовать ингибиторозащищенные пенициллины или пероральные цефалоспорины, которые устойчивы к действию β-лактамаз. В случае аллергии на пенициллины и цефалоспорины должны применяться антибиотики из группы макролидов, а при рецидивирующем тонзиллофарингите — линкозамидов. Необходимо отметить, что антибактериальная терапия при стрептококковом тонзиллофарингите направлена не только на скорейшее лечение пациента, но и на эрадикацию БГСА из организма, что позволяет избежать развития поздних осложнений. Поэтому ее продолжительность в случае стрептококковой этиологии заболевания должна составлять 10 дней (исключение — азитромицин, который длительно сохраняет концентрацию в тканях и может быть назначен на 5 дней) [2, 5, 19].

В случае отрицательного результата экспресс-диагностики, направленной на выявление БГСА, рекомендуется проведение симптоматической терапии. Однако необходимо учитывать, что возбудителями острого тонзиллофарингита могут быть другие бактерии, грибы, а также вирусно-бактериальные ассоциации. В большинстве подобных случаев возможно отказаться от использования системных антибиотиков и назначить в качестве этиотропной терапии местные антимикробные препараты [7].

Клинический пример

Александра Е., 7 лет, заболела 21.09.2011. Предъявляла жалобы на боль в горле, редкий сухой кашель, слабость. Температура повышена до 38,5 °С. В тот же день была осмотрена педиатром. При осмотре: состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, чистые. Отмечается увеличение шейной группы лимфоузлов до 1,5–2 см, при пальпации лимфоузлы плотно-эластичные, безболезненные. Дыхание через нос несколько затруднено, выделений нет. Фарингоскопия: задняя стенка глотки и небные миндалины умеренно гиперемированы, налетов и экссудата в лакунах нет. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания — 26 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, выслушивается короткий систолический шум на верхушке. ЧСС — 102 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Поставлен диагноз «ОРВИ». Назначены: постельный режим, обильное теплое питье, Мукалтин — по 1 таблетке 3 р/день, Стрепсилс — по 1 таблетке 4 р/день (рассасывать в полости рта), при повышении температуры выше 38,5 °С — парацетамол 300 мг или ибупрофен 200 мг в сиропе. Несмотря на лечение, сохранялась боль в горле, в связи с чем возникли трудности с приемом пищи и был нарушен ночной сон.

На 2-й день болезни (22.09.2011) вновь осмотрена педиатром. Состояние без существенной динамики. Непосредственно во время вызова проведен экспресс-анализ на БГСА («Стрептатест»), результат положительный. Поставлен диагноз «острый стрептококковый тонзиллофарингит».

Учитывая, что за 1,5 месяца до настоящего заболевания ребенок получал амоксициллин по поводу острого бронхита, назначен препарат из группы цефалоспоринов — цефтибутен (Цедекс) в суспензии в дозе 250 мг/сут (9 мг/кг) на срок 10 дней. На фоне лечения отмечалась выраженная положительная динамика: со 2-го дня терапии подъемов

Экспресс-диагностическая система
20 одноразовых тестов

Новый стандарт диагностики
β-гемолитического стрептококка группы А

СТРЕПТАТЕСТ®

STREPTATEST

- быстрота и точность диагностики
- простота использования
- экономическая доступность
- возможность назначения этиотропной терапии на «первом визите»
- возможность использовать на амбулаторных вызовах

(499) 340-0-394
www.satius.ru

Реклама

Эксклюзивный дистрибьютор в России и СНГ

Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2010/07/1007266 от 24 июня 2010 года

температуры не было, к 4-му дню лечения купированы все проявления заболевания. Повторный экспресс-анализ на БГСА («Стрептатест») проведен через 2 недели после окончания курса антибактериальной терапии, результат отрицательный.

Представленный клинический пример ярко демонстрирует важность раннего выявления БГСА с помощью экспресс-теста с высокой диагностической точностью, что позволило быстро установить стрептококковую этиологию острого тонзиллофа-

рингита и своевременно назначить пациентке антибактериальную терапию.

Заключение

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что для рационального выбора терапии при остром тонзиллофарингите у детей прежде всего необходимо повсеместное внедрение в практику врачей-педиатров методов экспресс-диагностики, направленных на раннее выявление стрептококковой этиологии заболевания.

Резюме

Цель работы — показать роль экспресс-диагностики стрептококковой инфекции в выборе рациональной терапии тонзиллофарингита у детей, а также представить клинический пример, демонстрирующий важность применения экспресс-диагностики.

Основные положения. Тонзиллофарингит — частое заболевание у детей, которое может быть вызвано различными возбудителями. Ведущую роль в его этиологии играют вирусы, среди бактерий наибольшее значение имеет β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Достоверно определить этиологию стрептококкового тонзиллофарингита по клиническим проявлениям невозможно. В настоящее время имеются системы экспресс-диагностики, позволяющие выявить наличие БГСА в течение нескольких минут.

Заключение. Для рационального выбора терапии при остром тонзиллофарингите у детей необходимо повсеместное внедрение в практику врачей-педиатров методов экспресс-диагностики, направленных на раннее выявление стрептококковой этиологии заболевания.

Ключевые слова: дети, тонзиллофарингит, стрептококковая инфекция, экспресс-диагностика, антибактериальная терапия.

Summary

Objective of the Paper: To show the role of the rapid antigen-detection test in choosing an optimal treatment for tonsillopharyngitis in children. The paper also describes a clinical case to demonstrate the importance of rapid diagnostic testing.

Key Points: Tonsillopharyngitis is a common pediatric disorder that can be caused by various microbial agents. Most frequently, it has a viral etiology. As for bacterial tonsillopharyngitis, the most commonly reported etiology is Group A beta-hemolytic streptococcus (GABHS). In patients with tonsillopharyngitis, clinical manifestations do not allow for a reliable diagnosis of streptococcal infection. Currently, there are rapid diagnostic techniques available that help identify GABHS within several minutes.

Conclusion: Rapid diagnostic techniques that allow for early detection of streptococcal infection should be widely introduced in pediatric-care practice. This would facilitate the choice of optimal-treatment strategies for children with acute tonsillopharyngitis.

Keywords: children, tonsillopharyngitis, streptococcal infection, rapid diagnostic techniques, antibacterial treatment.

Литература

1. Андреева И. В. Фармакоэпидемиология антибактериальных препаратов у населения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2003. 21 с.
2. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита / В. А. Насонова [и др.] // *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 1999. Т. 1. № 1. С. 78–82.
3. Козлов С. Н. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования / С. Н. Козлов, Л. С. Страчунский, С. А. Рачина // *Терапевт. арх.* 2004. Т. 76. № 5. С. 45–51.
4. Отвагин И. В. Современные аспекты диагностики инфекций, вызванных стрептококками группы А / И. В. Отвагин, Н. С. Соколов // *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2011. Т. 13. № 3. С. 223–230.
5. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике: практические рекомендации / А. А. Баранов [и др.] // *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. Т. 9. № 3. С. 200–210.
6. Шпынев К. В. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита / К. В. Шпынев, В. А. Кречиков // *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2007. Т. 9. № 1. С. 20–33.
7. Этиопатогенетическая терапия острых фарингитов: методические рекомендации / Сост. С. В. Рязанцев. СПб., 2007. 40 с.
8. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections / D. R. Nash [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002. Vol. 156. № 11. P. 1114–1119.
9. Antibiotic treatment of children with sore throat / J. A. Linder [et al.] // *JAMA*. 2005. Vol. 294. № 18. P. 2315–2322.
10. Bisno A. L. Acute pharyngitis // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 3. P. 205–211.
11. Del Mar C. B. Antibiotics for sore throat / C. B. Del Mar, P. P. Glasziou, A. B. Spinks // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 18. № 4. CD000023.
12. Ebell M. H. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // *Am. Fam. Physician*. 2004. Vol. 70. № 7. P. 1279–1287.
13. Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription / H. C. Maltezou [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* 2008. Vol. 62. № 6. P. 1407–1412.
14. Hofmann H. What hides behind the diagnoses angina follicularis and lacunaris? A contribution to the differentiation of tonsillitis // *Kinderarztl. Prax.* 1989. Vol. 57. № 12. P. 605–609.
15. Maizia A. Diagnostic strategies for acute tonsillitis in France: a cost-effectiveness study / A. Maizia, L. Letrilliart, C. Colin // *Presse Med.* 2012. Vol. 41. № 4. P. 195–203.
16. Portier H. New strategies for angina case management in France / H. Portier, M. Grappin, P. Chavanet // *Bull. Acad. Natl. Med.* 2003. Vol. 187. № 6. P. 1107–1116.
17. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American heart association rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease committee of the Council on cardiovascular disease in the young, the Interdisciplinary council on functional genomics and translational biology, and the Interdisciplinary council on quality of care and outcomes research: endorsed by the American academy of pediatrics / M. A. Gerber [et al.] // *Circulation*. Vol. 119. № 11. P. 1541–1551.
18. Rammelkamp C. H. The epidemiology and prevention of rheumatic fever / C. H. Rammelkamp, L. W. Wannamaker, F. W. Denny // *Bull. N.Y. Acad. Med.* 1952. Vol. 28. № 5. P. 321–334.
19. Schroeder B. M. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis // *Am. Fam. Physician*. 2003. Vol. 67. № 4. P. 883–884. ■