

УДК 616.321/322-036.11-053.2-06-07

О.К. Колоскова<sup>1</sup>, А.Л. Косаковський<sup>2</sup>, Л.А. Іванова<sup>1</sup>, І.Б. Горбатюк<sup>1</sup>

## Клінічна шкала тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту в дітей: обґрунтування та діагностичні можливості

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 37-44; doi 10.15574/PP.2023.93.37

**For citation:** Koloskova OK, Kosakovskiy AL, Ivanova LA, Horbatiuk IB. (2023). Clinical scale of severity of the course of acute tonsillopharyngitis in children: justification and diagnostic possibilities. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 37-44. doi: 10.15574/PP.2023.93.37.

**Мета** — розробити просту, констеляційну клінічну систему оцінки тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту (ГТФ) у дітей для оптимізації етіотропного лікування шляхом зменшення необґрунтованої антибіотикотерапії.

**Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням перебувало 102 дитини з ГТФ. Використовували розроблену шкалу оцінки тяжкості перебігу ГТФ. Оцінку клінічних симптомів із калькуляцією балів здійснювали щодня, упродовж 7 діб стаціонарного лікування. З метою порівняльного аналізу, як «золотий» стандарт використовували оцінку симптомів ГТФ за шкалою McIsaac. Для верифікації стрептококової етіології ГТФ, застосовували швидкий тест виробництва «Dectra Pharm» (Франція) — Стрептатест.

**Результати.** Показники діагностичної цінності розробленої шкали тяжкості у встановленні стрептококової етіології ГТФ (оцінка  $\geq 45$  балів) перевищують оцінку за шкалою McIsaac (сума балів  $\geq 4$ ), чутливість — 85,7% (проти 77,1%), специфічність — 76,1% (проти 31,3%), позитивна передбачувана цінність — 78,2% (проти 52,8%), негативна передбачувана цінність — 84,2% (проти 57,7%). Сумарна оцінка за шкалою тяжкості ( $\geq 45$  балів) значно підвищує ризик ГТФ, спричиненого БГСА: відношення шансів (ВШ) — 19,0, відносний ризик (ВР) — 4,94, атрибутивний ризик (АР) — 0,62. Сумарна оцінка  $\geq 35$  балів на 3-тю добу стаціонарного лікування, асоціює зі статистично вірогідним ризиком відсутності стрептококової інфекції ротоглотки: ВШ — 2,3, ВР — 1,45, АР — 0,2.

**Висновки.** Розроблена шкала тяжкості перебігу ГТФ дає змогу впродовж перших 3 діб статистично достовірно виявити виразніший запальний процес, викликаний *Str. pyogenes*, та оптимізувати тактику етіотропної терапії. Особливо корисною ця констеляційна система є в умовах обмеження ресурсів і неможливості застосування швидких Стрептатестів, за сумнівних або суперечливих результатів оцінки за шкалою McIsaac або ж у разі застосування стратегії відстроченого призначення антимікробних засобів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, гострий тонзилофарингіт, етіологія,  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А, шкала тяжкості.

### Clinical scale of severity of the course of acute tonsillopharyngitis in children: justification and diagnostic possibilities

O.K. Koloskova<sup>1</sup>, A.L. Kosakovskiy<sup>2</sup>, L.A. Ivanova<sup>1</sup>, I.B. Horbatiuk<sup>1</sup><sup>1</sup>Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**Purpose** — to develop a simple, constellational clinical system for assessing the severity of the course of acute tonsillopharyngitis (ATP) in children to optimize etiotropic treatment by reducing unreasonable antibiotic therapy.

**Materials and methods.** We observed 102 children with ATP. A developed scale for assessing the severity of the course of ATP was used to monitor children. Evaluation of clinical symptoms with calculation of points was carried out daily, during 7 days of inpatient treatment. For the purpose of comparative analysis, as a "golden" standard, we used the assessment of symptoms of ATP according to the McIsaac scale. A rapid test manufactured by Dectra Pharm (France) — Streptatest was used to verify the etiology of ATP caused by group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus.

**Results.** Indicators of the diagnostic value of the developed severity scale in establishing the streptococcal etiology of ATP (score  $\geq 45$  points) exceed the McIsaac scale score (sum of points  $\geq 4$ ), in particular, sensitivity — 85.7% (vs. 77.1%), specificity — 76.1% (against 31.3%), positive predicted value 78.2% (against 52.8%), negative predicted value — 84.2% (against 57.7%).

The total score on the severity scale, which is 45 points or more, significantly increases the risk of ATP caused by  $\beta$ -hemolytic streptococcus of group A: odds ratio (OR) — 19.0, relative risk (RR) — 4.94, absolute risk (AR) — 0.62, which can be considered an indication for appointment of antibacterial therapy for hospitalized patients. A total score of  $\geq 35$  points on the 3rd day of inpatient treatment, is associated with a statistically significant risk of the absence of streptococcal infection of the oropharynx, and therefore is an indication to cancel the use of antibiotics: OR — 2.3, RR — 1.45, AR — 0.2.

**Conclusions.** The developed scale of the severity of the course of ATP allows to extend the first 3 days to statistically reliably detect a more pronounced inflammatory process caused by *Str. Pyogenes* and optimize tactics of etiotropic therapy. This constellation system is especially useful in conditions of limited resources and the impossibility of using rapid Streptatests, when obtaining dubious or contradictory results of the McIsaac scale assessment, or when applying the strategy of delayed appointment of antimicrobial agents.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, acute tonsillopharyngitis, etiology, group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus, severity scale.

**Вступ**

Гострий тонзилофарингіт (ГТФ) — інфекційне запалення слизової оболонки та лімфаденоїдних структур ротоглотки, а біль у горлі (ангіна) як основний його симптом є найчастішою причиною звернення по медичну допомогу або самолікування. Через великий спектр захворювань, що супроводжуються ангіною, діагностика етіології ГТФ все ще є проблемою, оскільки до лікування таких хворих залучається широке коло спеціалістів — від сімейних лікарів до фахівців вузького профілю, а переважання уразливості патологічним процесом вікової групи пацієнтів віком 5–15 років призводить до значних пропусків занять у закладах освіти та часткової непрацездатності дорослих по догляду за хворими дітьми.

Етіологічні чинники ГТФ є різноманітними і корелюють із віком хворої дитини. У середньому 60–90% випадків зумовлені вірусними патогенами, частка бактеріальних збудників коливається в межах 15–30%. Найважливішим збудником бактеріального тонзиліту є *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичний стрептокок групи А — БГСА), виявлення та ерадикація якого є важливим завданням [13], оскільки інфекція, викликана цим збудником, потребує лікування із застосуванням антибактеріальної терапії. Вважають, що катаральні симптоми (ринорея, чхання, кашель), а також шлунково-кишкова дисфункція і діарея вказують на наявність вірусних збудників, хоча окремими дослідниками не встановлено статистично значущих відмінностей за частотою виявлення БГСА в дітей з катаром дихальних шляхів і без нього [24]. Більше того, виявлення шляхом засіву на живильні середовища інших бактеріальних коменсалів не підтверджує бактеріальної інфекції в симптоматичних пацієнтів, проте свідчить про вірусну етіологію ГТФ. І навіть на сьогодні не існує єдиного параметра, щоб відрізнити вірусний тонзиліт від бактеріального або ж чітко діагностувати причинну роль БГСА [25].

Існує думка, що ряд окремих симптомів ГТФ має більшу виразність за наявності причинної ролі БГСА, з якою відповідно корелюють [20], а декілька клінічних знахідок мають дискримінаційну цінність у вирішенні *S. pyogenes* від інших причин ГТФ. Це, зокрема, значне почервоніння слизової ротоглотки, лихоманка на рівні фебрильних цифр та швидке від початку захворювання звернення по медичну допомогу.

Дещо вища частота виявлення цих симптомів у когортах дорослих хворих на стрептококовий ГТФ лягла в основу констеляційної ймовірнісної шкали Centor, яка для пацієнтів дитячого віку адаптована McIsaac [15]. Проте здатність досвідчених лікарів передбачити позитивний результат засіву на *S. pyogenes* зі слизової оболонки ротоглотки характеризується помірними чутливістю та специфічністю в діапазоні 55–74% і 58–76% відповідно. З метою підвищення чутливості і специфічності розроблені правила ухвалення клінічних рішень на основі сукупності фізичних ознак і симптомів [18].

Звісно, основною метою розроблення і впровадження таких діагностичних систем було ефективне виокремлення бактеріальних (і насамперед стрептококового) від вірусних ГТФ [4] для ерадикації піогенного стрептокока та запобігання розвитку гнійних і негнійних ускладнень [16]. Наразі широко рекомендують застосування з цією метою системи оцінки «Fever PAIN» [12], що охоплює такі симптоми, як лихоманка протягом останніх 24 год до консультації в поєднанні з: Р = нагноєння, А = швидке звернення (протягом 3 днів після появи симптомів), І = запалені мигдалики, N = немає кашлю/нежитю [9]. Але ці системи не мають вирішального значення для діагностики тяжкості захворювання, наслідком чого є широке призначення антимікробних засобів без урахування цього вагомego клінічного фактора.

Безсумнівно, на сьогодні особливої актуальності набула проблема неналежного застосування антибіотиків при інфекціях верхніх дихальних шляхів [6,8], зокрема при ГТФ, оскільки надзвичайно важливо запобігти надмірному призначенню антибіотиків при запальному процесі, не спричиненому БГСА [7]. Слід підкреслити, що для діагностування ГТФ, спричиненого БГСА, дослідження крові мають нижчу чутливість і специфічність порівняно з клінічними системами оцінки, а додаткові лабораторні дослідження не можуть істотно підвищити точність діагностики [2]. При цьому така діагностична невизначеність, спричинена недостатньою точністю та інформаційною цінністю доступних клініко-лабораторних методів обстеження, призводить до підвищення частоти призначення антимікробних засобів при ГТФ [23].

З метою зменшення тягаря необґрунтованої, а тому почасти шкідливої, антибіотикотерапії при ГТФ у дітей [11], Американським товариством інфекціоністів (IDSA) у 2012 р. рекомен-

довано використання швидких діагностичних стрептатестів [17], які характеризуються чутливістю 85–90% і специфічністю 90–100% [3]. Оскільки швидкі стрептатести супроводжуються хибно негативними результатами приблизно у 14% випадків, для поліпшення їхньої чутливості наразі розроблено швидкі тести на нуклеїнові кислоти (RNATs) [1], які за аналогічної специфічності (95,1%) мають кращу чутливість (97,5%) у виявленні БГСА. Проте вони поки що не є широко доступними для лікарів.

На думку К. Stelter [19], діагноз гострого тонзиліту все ж залишається переважно клінічним, повсякчас складно відрізнити вірусну інфекцію від бактеріальної. Таким чином, клінічні діагностичні підходи, особливо в умовах обмежених ресурсів, не втрачають актуальності [5] і дають змогу, спираючись на результати діагностичних тестів, використати клінічний досвід в оптимізації етіотропного лікування дітей, хворих на ГТФ. З цієї точки зору, моніторинг сукупності симптомів захворювання, що відображає тяжкість його перебігу, є доволі перспективним додатковим компонентом у діагностичному процесі.

**Мета** дослідження — розробити просту, констеляційну клінічну систему оцінки тяжкості перебігу ГТФ у дітей для оптимізації етіотропного лікування шляхом зменшення необґрунтованої антибіотикотерапії.

## Матеріали та методи дослідження

Піднашим спостереженням перебувало 102 дитини, які з приводу ГТФ отримували стаціонарне лікування в умовах відділення крапельних інфекцій ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Діагноз встановлювали відповідно до чинних стандартів діагностики та лікування хворих на ГТФ. Частка хлопчиків сягала 48%, дівчаток — 52% від обстеженої когорти хворих, питома вага мешканців міст та сільських поселень становила 54% і 46% відповідно. Середній вік дітей сягав  $8,6 \pm 0,49$  року (мінімальний — 1,5 року, максимальний — 17 років). До стаціонару діти надходили в середньому на  $3,1 \pm 0,25$  доби захворювання, а тривалість госпіталізації становила в середньому  $9,3 \pm 0,22$  доби (мінімальна — 5 діб, максимальна — 16 діб).

Для спостереження за дітьми використовували розроблену шкалу оцінки тяжкості перебігу ГТФ. Ця шкала складається з 4 блоків (скарги, загальні прояви хвороби, локальні зміни на миг-

даликах, стан регіонарних лімфатичних вузлів) і включає 30 клінічних ознак. Виразність кожної клінічної ознаки оцінювали від 0 до 4 балів таким чином: 0 балів — відсутність симптому, 1 бал — помірні прояви, 2 бали — середні, 3 бали — виражені, 4 бали — значно виражені прояви.

**Блок скарги** передбачав оцінювання таких ознак, як біль у горлі, утруднення під час ковтання, дискомфорт у горлі, трагусна реакція, головний біль, біль у животі, блювання, неприємний запах з рота, нездужання, відмова від їжі, кашель, нежить, висипання на тілі. До *блоку загальних проявів* хвороби відносили лихоманку ( $37,5$ – $38^\circ\text{C}$  — 1 бал,  $38,0$ – $38,5^\circ\text{C}$  — 2 бали,  $38,5$ – $39^\circ\text{C}$  — 3 бали,  $39$ – $40^\circ\text{C}$  — 4 бали), інтоксикаційний синдром, в'ялість, сонливість, катаральні прояви з боку верхніх дихальних шляхів, диспептичні прояви. *Оцінка Status localis* полягала в моніторингу набряку та гіперемії слизової оболонки ротоглотки, енантеми, а також гіпертрофії, гіперемії та рихлості піднебінних мигдаликів, нашарування на мигдаликах (1 бал — поодинокі, 2 бали — покривають окремі ділянки по всьому мигдалику, 3 бали — покривають усю поверхню мигдалика). Окремо оцінювали *реакцію регіонарних лімфатичних вузлів* за такими ознаками: збільшення, болючість під час пальпації, величина.

Оцінку клінічних симптомів із калькуляцією балів здійснювали щодня, упродовж 7 діб стаціонарного лікування. Отже, максимальна кількість балів, за найвиразнішої тяжкості всіх клінічних ознак, могла сягнути 120 балів.

З метою порівняльного аналізу діагностичної цінності розробленої нами шкали, як «золотий» стандарт застосовували оцінку симптомів ГТФ за шкалою McIssac, згідно з якою, за  $\geq 4$  балів імовірність наявності *Str. pyogenes* незначно перевищує 50%. Окрім того, враховували швидкість госпіталізації відносно доби початку захворювання як імовірнісний критерій системи «Fiver PAIN», що свідчить про наявність *Str. pyogenes*.

Дотримуючись принципів Гельсінської декларації та отримавши інформовану згоду батьків, ми провели параклінічне обстеження пацієнтів із визначенням показників загального аналізу крові та вмісту в сироватці С-реактивного білка на 1-шу добу госпіталізації. Сироватковий вміст С-реактивного білка (мг/л) визначали напівкількісним методом за допомогою реактивів «DAC-SpectroMed S.R.L.» у клініко-

імунологічній лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня».

Для верифікації стрептококової етіології ГТФ, обумовленого БГСА, застосовували швидкий тест виробництва «Dectra Pharm» (Франція) — Стрептатест, керуючись інструкцією виробника. Позитивний результат тесту не потребував бактеріологічного підтвердження і свідчив про інфекцію, спричинену *Str. pyogenes*.

Аналіз отриманих результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерного пакету «Statistica 6» StatSoft I Excell XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Вірність нульової гіпотези визначали з урахуванням рівня значущості «Pt» (критерій Стюдента), «Рф» (метод кутового перетворення Фішера) за ймовірності помилки <5%. Діагностичну цінність клінічних і параклінічних результатів вивчали, виходячи з їх чутливості, специфічності, позитивної і негативної передбачуваної цінності, а також посттестової ймовірності певної події за досягнення позитивного або негативного результату тесту. Ризик реалізації події вивчали з урахуванням атрибутивного (АР), відносного (ВР) ризиків і відношення шансів (ВШ) події з визначенням їхніх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ). Кореляцію між окремими компонентами визначали за допомогою непараметричного методу Спірмена (r).

### Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що відносно рання (до 3-ї доби від початку захворювання) госпіталізація дітей до стаціонару з приводу захворювання на ГТФ відмічалася у 73,5% випадків, що підкреслювало відносну тяжкість клінічного перебігу та недостатню ефективність попереднього лікування на амбулаторно-поліклінічному етапі та могло бути пов'язане зі стрептококовою етіологією захворювання. Так, середня сума балів за шкалою McIsaac у когорті хворих становила  $4,07 \pm 0,11$  бала (мінімально — 1 бал, максимально — 5 балів), а частка дітей, в яких така констеляція оцінок окремих симптомів ГТФ сягала  $\geq 4$  балів, дорівнювала 72,5%, причому ці діти госпіталізовані на  $3,01 \pm 0,21$  добу захворювання.

Слід зазначити, що хворі з позитивним результатом швидкого Стрептатесту надходили до відділення в середньому на  $3,7 \pm 0,35$  до-

би хвороби, а діти з негативними результатами цього тесту — вже на  $2,8 \pm 0,17$  доби захворювання ( $P < 0,05$ ), що не узгоджується зі зв'язком швидкого звернення по медичну допомогу та стрептококової етіології ГТФ у дитячому віці. Так, 76,1% хворих із негативним результатом швидкого Стрептатесту та 68,5% ( $P_f > 0,05$ ) дітей із стрептокок-асоційованою ангіною були госпіталізовані до 3-ї доби хвороби включно. Отже, у нашому дослідженні швидка від початку захворювання госпіталізація до стаціонару хворих дітей не відображала ризику етіологічної ролі в розвитку ГТФ БГСА.

Аналіз діагностичної цінності суми балів за шкалою McIsaac проводили, виходячи з того, що вона відповідала  $\geq 4$  балам у 77,1% дітей з підтвердженою стрептококовою інфекцією горла та у 68,7% ( $P_f > 0,05$ ) хворих із негативним результатом Стрептатесту. При цьому середній результат бальної оцінки симптомів на момент госпіталізації дітей до стаціонару становив  $4,35 \pm 0,16$  бала (мінімально — 2 бали, максимально — 5 балів) за позитивного Стрептатесту проти  $3,92 \pm 0,14$  бала (мінімально — 1 бал, максимально — 5 балів) ( $P_t = 0,05$ ) за негативного швидкого Стрептатесту. Отже, у нашій роботі діагностична цінність суми балів  $\geq 4$  за шкалою McIsaac у виявленні випадків ГТФ, спричиненого БГСА, характеризувалася: чутливістю — 77,1% (95% ДІ: 67,57–84,96), специфічністю — 31,3% (95% ДІ: 22,36–41,38), позитивною передбачуваною цінністю — 52,88% (95% ДІ: 44,44–61,20), негативною передбачуваною цінністю — 57,75% (95% ДІ: 43,49–71,14). За позитивного результату цього діагностичного прийому посттестова ймовірність позитивного швидкого Стрептатесту зростала на 12,68%, а за недосягнення 4 балів — знижувалася на 7,75%. Водночас доволі низькими виявилися показники клініко-епідеміологічного ризику стрептококової інфекції в дітей із сумою балів за шкалою McIsaac  $\geq 4$  балів: ВШ — 1,53 (95% ДІ: 0,82–2,87), ВР — 1,25 (95% ДІ: 1,06–1,48), АР — 0,10.

Клінічні особливості перебігу ГТФ відповідно до запропонованої нами шкали тяжкості визначалися в загальній когорті хворих таким чином: на момент госпіталізації середній бал становив  $43,2 \pm 1,09$  (мінімально — 20 балів, максимально — 68 балів), на 3-тю добу лікування —  $29,9 \pm 0,94$  бала (мінімально — 3 бали, максимально — 59 балів), а на 7-му добу стаціонар-



ного лікування —  $7,6 \pm 0,59$  балу (мінімально — 1 бал, максимально — 27 балів).

Упродовж перших трьох діб стаціонарного лікування відмічалися статистично достовірні відмінності в тяжкості перебігу ГТФ, спричиненого *Str. pyogenes*. Тяжкість перебігу гострого тонзиліту оцінювалася за розробленою нами шкалою впродовж тижня госпіталізації в балах. Динамічні показники даної бальної оцінки наведені на рисунку 1.

Так, на 1-шу добу стаціонарного лікування в дітей з позитивними результатами швидкого Стрептатесту тяжкість перебігу ГТФ за розробленою нами шкалою оцінювалася в середньому у  $44,6 \pm 1,65$  бала (мінімально — 20 балів, максимально — 68 балів), на 3-тю добу лікування — у  $29,7 \pm 1,79$  бала (мінімально — 3 бали, максимально — 59 балів), а на 7-му добу — у  $7,5 \pm 0,99$  бала (мінімально — 1 бал; максимально — 27 балів). У дітей, у яких БГСА була виключена, ці показники тяжкості перебігу ГТФ становили відповідно  $42,4 \pm 1,41$  бала (мінімально — 20 балів, максимально — 66 балів) ( $P < 0,05$ ),  $30,0 \pm 1,09$  бала (мінімально — 13 балів, максимально — 51 бал) ( $P < 0,05$ ) та  $7,7 \pm 0,75$  бала (мінімально — 1 бал, максимально — 21 бал) ( $P > 0,05$ ). За наведеними даними, оцінка тяжкості перебігу запального процесу згідно із запропонованою нами шкалою в цілому відображала наявність стрептокок-асоційованої ангіни, викликаной БГСА.

У таблиці 2 наведено показники клініко-епідеміологічного ризику наявності стрептококового ГТФ на момент госпіталізації до стаціонару за бальною оцінкою за шкалою тяжкості, яка становила  $\geq 45$  балів, порівняно з оцінкою  $\geq 4$  балів за шкалою McIssac.

На момент госпіталізації пацієнтів до стаціонару бальна оцінка за шкалою тяжкості,

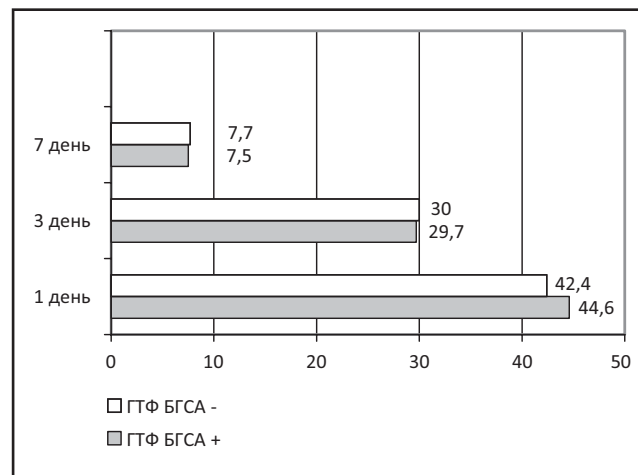


Рис. 1. Динамічна характеристика тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту у дітей з БГСА+ та БГСА-, у балах

яка становила  $\geq 45$  балів, значно підвищувала ризик наявності стрептококового ГТФ: ВШ — 19 (95% ДІ: 9,24–39,3), ВР — 4,94 (95% ДІ: 3,45–7,07), АР — 0,62. Окрім того, як прогностичний щодо стрептококового ГТФ клінічний тест, ця оцінка за нашою шкалою мала кращі показники діагностичної цінності, ніж наведена вище оцінка  $\geq 4$  балів за шкалою McIssac. Так, чутливість запропонованого нами клінічного тесту  $\geq 45$  балів на момент госпіталізації становила 85,7% (95% ДІ: 77,2–91,9), специфічність — 76,1% (95% ДІ: 66,5–84,1), позитивна передбачувана цінність — 78,2% (95% ДІ: 69,2–85,5), негативна передбачувана цінність — 84,2% (95% ДІ: 74,9–91,1). За умови досягнення цієї суми балів на 1-шу добу госпіталізації посттестова ймовірність наявності стрептокок-асоційованого ГТФ зростала на 28,2%, а за умови отримання меншої суми балів ймовірність цієї події знижувалася на 34,1%. Отже, застосування такого діагностичного доступного клінічного прийому за госпіталізації дітей з приводу ГТФ володіє кращими інформаційними можливо-

Таблиця 1

**Показники клініко-епідеміологічного ризику наявності стрептококового гострого тонзилофарингіту в 1 добу госпіталізації за бальною оцінкою за шкалою тяжкості ( $\geq 45$  балів), порівняно з оцінкою за шкалою McIssac ( $\geq 4$  балів)**

Показники клініко-епідеміологічного ризику	Клінічна шкала	
	тяжкості $\geq 45$	McIssac $\geq 4$
Чутливість (95% ДІ)	85,7 (77,2–91,9)	77,1 (67,57–84,96)
Специфічність (95% ДІ)	76,1 (66,5–84,1)	31,3 (22,36–41,38)
Позитивно-передбачувана цінність (95% ДІ)	78,2 (69,2–85,5)	52,88 (44,44–61,20)
Негативно-передбачувана цінність (95% ДІ)	84,2 (74,9–91,1)	57,75 (43,49–71,14)
Відношення шансів (95% ДІ)	19 (9,24–39,3)	1,53 (0,82–2,87)
Відносні ризики (95% ДІ)	4,94 (3,45–7,07)	1,25 (1,06–1,48)
Атрибутивні ризики, %	0,62	0,10

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

стями щодо виявлення пацієнтів, інфікованих *Str. pyogenes*.

Слід зазначити, що використання цілеспрямованої антибактеріальної терапії в лікуванні хворих на стрептококовий ГТФ супроводжувалося кращими темпами редукції симптомів тяжкості на 3-тю добу захворювання, ніж у дітей із нестрептококовим інфекційно-запальним процесом. Так, оцінка тяжкості симптомів захворювання, яка відповідала  $\geq 35$  балам на 3-тю добу стаціонарного лікування, мала місце у 32,3% дітей з нестрептококовим запальним процесом і лише в 17,1% дітей, інфікованих БГСА ( $P < 0,05$ ).

На нашу думку, ця оцінка за шкалою тяжкості може застосовуватися як прогностичний маркер відсутності стрептококової інфекції ротоглотки з такими показниками клініко-епідеміологічного ризику цієї події: ВШ — 2,3 (95% ДІ: 1,2–4,5), ВР — 1,45 (95% ДІ: 1,02–2,4), АР — 0,2. За досягнення на 3-тю добу лікування оцінки тяжкості  $\geq 35$  балів посттестова ймовірність відсутності стрептококової інфекції зростала на 18,4%, але за негативного результату цього клінічного тесту посттестова вірогідність даної події зменшувалася лише на 5,05%. Такий клінічний тест володів специфічністю 82,9% (95% ДІ: 74,1–89,7) відносно нестрептококової етіології ГТФ у дітей, хоча чутливість такого діагностичного прийому була доволі низькою (32,3%).

Водночас динамічний аналіз компонентів запропонованої нами шкали тяжкості характеризувався сталими кореляціями між швидкістю звернення по медичну допомогу і сумою балів тяжкості захворювання на 1-шу добу госпіталізації ( $r = 0,20$ ,  $P < 0,05$ ), причому остання асоціювала із сумою балів на 3-тю ( $r = 0,86$ ,  $P < 0,05$ ) і на 7-му добу лікування ( $r = 0,46$ ,  $P < 0,05$ ), а та-

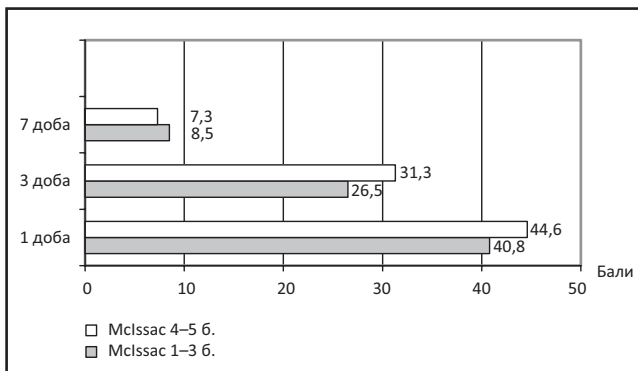
кож встановлено кореляцію між сумою балів тяжкості перебігу ГТФ на 3 і 7-му добу стаціонарного лікування ( $r = 0,63$ ,  $P < 0,05$ ).

Отже, шкалу тяжкості перебігу ГТФ при наведених точках розподілу даних доцільно використовувати на момент госпіталізації хворих на 1-шу добу для підтвердження ймовірності інфекції, спричиненої *Str. pyogenes*, а на 3-тю добу стаціонарного лікування — для оптимізації її виключення.

Цікавим було проаналізувати, чи асоціювала сумарна оцінка клінічних симптомів за шкалою McIsaac із тяжкістю подальшого перебігу ГТФ у дітей. Динамічні показники бальної оцінки наведені на рисунку 2.

Дійсно, у пацієнтів з оцінкою 1–3 бали за шкалою McIsaac на 1-шу добу тяжкість інфекційно-запального процесу оцінювалася в середньому у  $40,8 \pm 2,29$  бала (мінімально — 20 балів, максимально — 59 балів), а у хворих з оцінкою 4–5 балів за шкалою McIsaac — у  $44,6 \pm 1,19$  бала (мінімально — 20 балів, максимально — 68 балів) ( $P < 0,05$ ). На 3-тю добу лікування ці показники становили відповідно  $26,5 \pm 2,03$  бала (мінімально — 3 бали, максимально — 47 балів) та  $31,3 \pm 1,00$  бала (мінімально — 13 балів, максимально — 59 балів) ( $P < 0,05$ ); а на 7-му добу стаціонарного лікування —  $8,5 \pm 1,38$  бала (мінімально — 1 бал, максимально — 21 бал) та  $7,3 \pm 0,64$  бала (мінімально — 1 бал, максимально — 27 балів) ( $P > 0,05$ ). Отже, оцінка за нашою шкалою тяжкості перебігу ГТФ у дітей упродовж перших трьох днів стаціонарного лікування відображує оцінку за шкалою McIsaac та узгоджується з результатами Стрептатесту, оскільки дає змогу виявити виразніший запальний процес, викликаний *Str. pyogenes*.

На нашу думку, в умовах обмеження ресурсів і неможливості застосування швидких Стрептатестів, за сумнівних або суперечливих результатів оцінки за шкалою McIsaac або ж у разі застосування стратегії відстроченого рецепта на антимікробні засоби [13], динамічне застосування запропонованої нами шкали тяжкості може виступати переконливим аргументом щодо оптимізації у призначенні антибіотикотерапії [25]. Такий висновок співпадає з думкою інших дослідників [22], які на прикладі дорослих пацієнтів із ГТФ також отримали підтвердження користі застосування клінічної оцінки тяжкості інфекційно-запального процесу у хворих



**Рис. 2.** Динамічна характеристика тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту за шкалою McIsaac у дітей із сумою балів 1–3 порівняно з 4–5

з його тяжким і середньотяжким перебігом. Аналіз динаміки редукції запального процесу за допомогою системної оцінки тяжкості ГТФ може слугувати джерелом важливої інформації для оцінювання медикаментозних втручань у плацебоконтрольованих дослідженнях [26]. Ряд інших дослідників [10] отримали дані, які свідчили про відсутність переваг швидких тестів на виявлення антигена стрептокока перед клінічною оцінкою перебігу ГТФ щодо тактики антимікробного лікування, оскільки ризик редукції симптомів за використання клінічного методу був вищим (коефіцієнт ризику — 1,30 (95% ДІ: 1,03–1,63) проти 1,11 (95% ДІ: 0,88–1,40), що сприяло зменшенню навантаження антибіотиками.

Проведена в нашій роботі оцінка результатів загальноклінічного обстеження, зокрема, гемограми периферичної крові та сироватково-го вмісту С-реактивного білка, показала, що в цілому вони відображали наявність запального процесу, але не володіли діагностичною цінністю щодо підтвердження стрептокової етіології ГТФ. Проте абсолютний вміст еритроцитів і рівень гемоглобіну в гемограмі периферичної крові в дітей із нестрептоковим ГТФ виявився статистично достовірно вищим, ніж у хворих, інфікованих *Str. pyogenes*. Водночас абсолютний вміст лейкоцитів і відсоткова частка окремих їхніх форм (нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, моноцитів) імовірно не відрізнялися залежно від етіології ГТФ. Показано, що сироватковий рівень С-реактивного білка в дітей зі стрептоковим ГТФ становив  $5,89 \pm 0,98$  мг/л, а в решті пацієнтів —  $4,48 \pm 0,83$  мг/л ( $P > 0,05$ ). Не встановлено статистично достовірних розбіжностей за показниками загального аналізу крові та вмістом С-реактивного білка у хворих залежно від суми балів за шкалою McIssac. Водночас слід зауважити, що в нашому дослідженні сироватковий вміст С-реактивного білка не корелював з основними клінічними симптомами тяжкості і показниками лейкограми периферичної крові, хоча останні мали слабкий позитивний кореляційний зв'язок із сумою балів за шкалою McIssac ( $r = 0,34$ ,  $P < 0,05$ ). Ці результати лише частково співпадають із даними інших дослідників [21], які в дослідженні дорослих хворих встановили кореляцію оцінки тяжкості ГТФ із вмістом лей-

коцитів у периферичній крові і рівнем С-реактивного білка.

### Висновки

Розроблена шкала тяжкості перебігу ГТФ дає змогу оптимізувати тактику етіотропної терапії ГТФ у дітей в умовах стаціонарного лікування, вона узгоджується з оцінкою за шкалою McIsaac, зіставлявана з результатами Стрептатесту, оскільки впродовж перших трьох діб дає змогу статистично достовірно виявити виразніший запальний процес, викликаний *Str. pyogenes*. Особливо корисною ця констеляційна система є в умовах обмеження ресурсів і неможливості застосування швидких Стрептатестів, за сумнівних або суперечливих результатів оцінки за шкалою McIsaac або ж у разі застосування стратегії відстроченого рецепта на антимікробні засоби.

Показники діагностичної цінності розробленої шкали тяжкості у встановленні стрептокової етіології ГТФ (оцінка  $\geq 45$  балів) перевищують оцінку за шкалою McIsaac (сума балів  $\geq 4$ ), чутливість — 85,7% (проти 77,1%), специфічність — 76,1% (проти 31,3%), позитивна передбачувана цінність — 78,2% (проти 52,8%), негативна передбачувана цінність — 84,2% (проти 57,7%).

Сумарна оцінка за шкалою тяжкості, яка становила  $\geq 45$  балів, значно підвищує ризик ГТФ, спричиненого БГСА: ВШ — 19,0, ВР — 4,94, АР — 0,62, що може вважатися підставою для призначення антибактеріальної терапії після госпіталізації хворих до стаціонару.

Сумарна оцінка  $\geq 35$  балів на 3-тю добу стаціонарного лікування, згідно зі шкалою тяжкості перебігу ГТФ у дітей, асоціює зі статистично вірогідним ризиком відсутності стрептокової інфекції ротоглотки, а отже, є підставою для відміни застосування антибіотиків: ВШ — 2,3, ВР — 1,45, АР — 0,2.

Після досягнення на 3-тю добу лікування оцінки тяжкості  $\geq 35$  балів посттестова ймовірність відсутності стрептокової інфекції зростає на 18,4%, а в разі негативного результату посттестова ймовірність цієї події зменшується лише на 5,05% за специфічності цього клінічного тесту 82,9% і чутливості 32,3%.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Dubois C, Smeesters PR, Refes Y, Levy C, Bidet P, Cohen R et al. (2021, Dec). Diagnostic accuracy of rapid nucleic acid tests for group A streptococcal pharyngitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 27 (12): 1736–1745. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.021. Epub 2021 May 6. PMID: 33964409.
- Christensen AM, Thomsen MK, Ovesen T, Klug TE. (2014). Are procalcitonin or other infection markers useful in the detection of group A streptococcal acute tonsillitis? *Scand J Infect Dis.* 46: 376–383. doi: 10.3109/00365548.2014.885656.
- Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. (2016, Jul 4). Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 (7): CD010502. doi: 10.1002/14651858.CD010502.pub2. PMID: 27374000; PMCID: PMC6457926.
- Fine AM, Nizet V, Mandl KD. (2012). Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med.* 172: 847–852. doi: 10.1001/archinternmed.2012.950.
- Joachim L, Campos D Jr, Smeesters PR. (2010, Sep). Pragmatic scoring system for pharyngitis in low-resource settings. *Pediatrics.* 126 (3): e608–614. Epub 2010 Aug 9. doi: 10.1542/peds.2010–0569. PMID: 20696724.
- Koloskova OK, Bezrukov LO, Ivanova LA, Horbatiuk IB, Horbatiuk IB. (2019). Optimization of clinical diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis in children. *Arch Balk Med Union.* 54 (1): 51–56. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.1.07.
- Krüger K, Töpfner N, Berner R, Windfuhr J, Oltrogge JH et al. (2021, Mar 19). Clinical Practice Guideline: Sore Throat. *Dtsch Arztebl Int.* 118 (11): 188–194. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0121. PMID: 33602392; PMCID: PMC8245861.
- Le Marechal F, Martinot A, Duhamel A, Pruvost I, Dubos F. (2013, Mar 9). Streptococcal pharyngitis in children: a meta-analysis of clinical decision rules and their clinical variables. *BMJ Open.* 3 (3): e001482. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001482. PMID: 23474784; PMCID: PMC3612811.
- Linder JA, Bates DW, Lee GM et al. (2005). Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA.* 294: 2315–2322.
- Little P, Hobbs FD, Mant D, McNulty CA, Mullee M et al. (2012). Incidence and clinical variables associated with streptococcal throat infections: a prospective diagnostic cohort study. *Br J Gen Pract.* 62: e787–e794. doi: 10.3399/bjgp.12X658322.
- Little P, Hobbs FD, Moore M et al. (2013, Oct 10). Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ.* 347: f5806. doi: 10.1136/bmj.f5806. Erratum in: *BMJ.* 2018 Mar 5; 360: k1068. PMID: 24114306; PMCID: PMC3805475.
- Little P, Hobbs FD, Moore M et al. (2014). Primary care Streptococcal Management (PRISM) study: in vitro study, diagnostic cohorts and a pragmatic adaptive randomised controlled trial with nested qualitative study and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess.* 18; VII-XXV: 1–101.
- Miller KM, Tanz RR, Shulman ST, Carapetis JR, Cherian T, Lamagni T et al. (2022, Sep 15). Standardization of Epidemiological Surveillance of Group A Streptococcal Pharyngitis. *Open Forum Infect Dis.* 9 (1): S5–S14. doi: 10.1093/ofid/ofac251. PMID: 36128410; PMCID: PMC9474939.
- O'Sullivan JW, Harvey RT, Glasziou PP, McCullough A. (2016, Nov 25). Written information for patients (or parents of child patients) to reduce the use of antibiotics for acute upper respiratory tract infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 (11): CD011360. doi: 10.1002/14651858.CD011360.pub2. PMID: 27886368; PMCID: PMC6464519.
- Pavez D, Pérez R, Cofré J, Rodríguez J. (2019, Feb). Recommendations for diagnosis and etiological treatment of acute streptococcal pharyngotonsillitis in pediatrics. *Rev Chilena Infectol.* 36 (1): 69–77. Spanish. doi: 10.4067/S0716–10182019000100069. PMID: 31095205.
- Scheel A, Beaton AZ, Katzenellenbogen J, Parks T, Miller KM, Cherian T et al. (2022, Sep 15). Standardization of Epidemiological Surveillance of Acute Rheumatic Fever. *Open Forum Infect Dis.* 9 (1): S41–S49. doi: 10.1093/ofid/ofac252. PMID: 36128408; PMCID: PMC9474936.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW et al. (2012). Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 55: 1279–1282.
- Singh XS, Dolan JG, Centor RM. (2006, Mar 13). Optimal management of adults with pharyngitis – a multi-criteria decision analysis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 6: 14. doi: 10.1186/1472-6947-6-14. PMID: 16533386; PMCID: PMC1431519.
- Stelter K. (2014, Mar). Tonsillitis and sore throat in childhood. *Laryngorhinootologie.* 93 (1): S84–102. German. Epub 2014 Apr 7. doi: 10.1055/s-0033-1363210. PMID: 24710788.
- Stjernquist-Desatnik A, Orrling A. (2009, Feb). Pharyngotonsillitis. *Periodontol 2000.* 49 (1): 140–150. doi: 10.1111/j.1600-0757.2008.00282.x. PMID: 19152531; PMCID: PMC7167632.
- Suzumoto M, Hotomi M, Billal DS, Fujihara K, Harabuchi Y, Yamanaka N. (2009, Jun). A scoring system for management of acute pharyngo-tonsillitis in adults. *Auris Nasus Larynx.* 36 (3): 314–320. Epub 2008 Sep 5. doi: 10.1016/j.anl.2008.07.001. PMID: 18774249; PMCID: PMC7126418.
- Togawa A, Hotomi M, Tamura S, Yamanaka N. (2011). Clinical scoring system of acute pharyngotonsillitis. *Adv Otorhinolaryngol.* 72: 139–141. Epub 2011 Aug 18. doi: 10.1159/000324771. PMID: 21865713.
- Wang D, Liu C, Zhang X, Liu C. (2021, Mar 25). Does diagnostic uncertainty increase antibiotic prescribing in primary care? *NPJ Prim Care Respir Med.* 31 (1): 17. doi: 10.1038/s41533-021-00229-9. PMID: 33767206; PMCID: PMC7994848.
- Wi D, Choi SH. (2021). Positive Rate of Tests for Group A Streptococcus and Viral Features in Children with Acute Pharyngitis. *Children (Basel).* 8 (7): 599–607.
- Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. (2016, Apr). Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 273 (4): 973–987. Epub 2016 Jan 11. doi: 10.1007/s00405-015-3872-6. PMID: 26755048; PMCID: PMC7087627.
- Yao J, Zhang Y, Wang XZ, Zhao J, Yang ZJ, Lin YP et al. (2022, Feb 16). Flavonoids for Treating Viral Acute Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of 30 Randomized Controlled Trials. *Front Public Health.* 10: 814669. doi: 10.3389/fpubh.2022.814669. PMID: 35252093; PMCID: PMC888526.

## Відомості про авторів:

**Колоскова Олена Костянтинівна** — д.мед.н. проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 57-56-60. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

**Косаковський Анатолій Лук'янович** — д.мед.н. проф., зав. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожичська, 9; тел. +38(044) 236-94-48. <https://orcid.org/0000-0001-7194-420X>.

**Іванова Лорина Алімівна** — д.мед.н. проф. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 57-56-60. <https://orcid.org/0000-0002-6946-698X>.

**Горбатюк Інна Борисівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 57-56-60, <https://orcid.org/0000-0002-7985-3190>.

Стаття надійшла до редакції 30.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.