

Д.П. Поляков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

# Современные аспекты диагностики острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей

## Contacts:

Polyakov Dmitrii Petrovich, MD, doctor of the Otolaryngological Department of Scientific Center of Children's Health, RAMS

**Address:** Lomonosovskii prospect, 2, building 1, Moscow, RF, 119991, **Tel.:** (499) 134-01-92, **e-mail:** polyakovdp@yandex.ru**Article received:** 31.05.2013, **Accepted for publication:** 25.06.2013

Острый тонзиллофарингит у детей является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Известно, что большинство острых воспалительных заболеваний ротоглотки имеет вирусную этиологию. Доля бактериальных тонзиллофарингитов у детей, в качестве основного бактериального возбудителя которых рассматривается  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), невелика и не превышает 20–30%. Однако системную антибактериальную терапию назначают 95% пациентов и, таким образом, в большинстве случаев она оказывается необоснованной. С другой стороны, гиподиагностика острого стрептококкового тонзиллофарингита и отказ от антибактериальной терапии при БГСА-инфекции таят в себе риск развития ранних гнойных и поздних аутоиммунных осложнений. Как было продемонстрировано в ряде крупных исследований, ни клиническая картина, ни уровень маркеров воспаления не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных тонзиллитов, а значит не могут быть достаточным основанием для назначения антибактериальной терапии. Опыт применения ориентировочных клинических шкал (Mclsaac и другие) также показал их относительно низкую прогностическую ценность. В связи с этим «золотым стандартом» диагностики острого стрептококкового тонзиллофарингита остается культуральное исследование материала с небных миндалин. Однако недостаточная доступность этого метода, его относительная сложность, высокая стоимость и отсроченность получения результата ограничивают его применение в рутинной практике. Альтернативой культуральному исследованию является экспресс-тест на БГСА, который позволяет определить присутствие антигена этого микроорганизма в материале из ротоглотки. Накопленные мировые данные свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности современных систем экспресс-диагностики БГСА-инфекции.

**Ключевые слова:** дети, острый тонзиллофарингит,  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, экспресс-тест.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (3): 46–51)

Острый тонзиллофарингит относится к числу наиболее распространенных внебольничных инфекционных заболеваний во всех странах мира. Боль в горле как главный симптом острого тонзиллофарингита, в свою очередь, является самой частой причиной

обращения за амбулаторной медицинской помощью или самолечения. По данным статистики, в США ежегодно врачами общей практики и педиатрами осуществляется до 15 млн консультаций в связи с подобной жалобой [1, 2].

D.P. Polyakov

Scientific Centre of Children Health RAMS, Moscow, Russian Federation

## Current Aspects of Acute Streptococcal Tonsillopharyngitis Diagnostics in Children

Acute tonsillopharyngitis in children is one of the most common reasons for medical consultations. The majority of acute pharyngeal inflammatory diseases are viral. The frequency of bacterial tonsillopharyngitis in children (the main causative agent is group A Streptococcus, GAS) is about 20–30%. In spite of it antibiotics are prescribed for 95% of patients, thus it is inappropriate. On the other hand misdiagnosis of acute streptococcal tonsillopharyngitis and antibiotics refusal can lead to suppurative and nonsuppurative rheumatic complications. Some prominent trials have shown a poor ability of signs and inflammatory biomarkers to identify tonsillopharyngitis streptococcal vs. viral. So it is impossible to use them as indication for antibiotic. The experience of clinical score use (Mclsaac etc.) have also demonstrated a poor prognostic value. As a result the throat swab culture is the «gold standard» of acute streptococcal tonsillopharyngitis. It has such limitations as rare microbiology labs, method technology, the price and the delay in obtaining result. An alternative technique is GAS rapid antigen detecting test (RADT) for the identification of GAS directly from throat swabs. The world data shows a high sensitivity and specificity of modern RADTs.

**Key words:** children, acute tonsillopharyngitis,  $\beta$ -hemolytic Streptococcus group A, express-test.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (3): 46–51)

Подавляющее большинство случаев острого тонзиллофарингита имеет вирусное происхождение (респираторные и энтеровирусы, вирус Эпштейна–Барр) и поэтому не требует назначения какой-либо этиотропной терапии. Среди бактериальных возбудителей важнейшее значение имеет  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА). С этим возбудителем связано от 5 до 15% случаев острых тонзиллофарингитов во взрослой популяции и 20–30% — у детей [3–5]. Ряд авторов указывают на определенную роль других бактериальных возбудителей, таких как стрептококки группы С и G, *Streptococcus pneumoniae* [6], *Arcanobacterium haemolyticum*, анаэробы, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* [7]. Тем не менее, отсутствие доказательств участия указанных микроорганизмов в формировании осложнений острого тонзиллофарингита и практическая невозможность дифференцировать носительство подобной флоры от ее непосредственного этиологического значения заставляют с определенной долей критики относиться к приведенным данным и необходимости проведения антибактериальной терапии в отношении указанных возбудителей. Таким образом, современная стратегия в отношении антибактериальной терапии острых тонзиллофарингитов определяется этиологической расшифровкой диагноза. В качестве практически единственного показания к системной противомикробной терапии у иммунокомпетентных лиц рассматривается стрептококковый (БГСА) генез воспаления (за исключением крайне редких случаев дифтерии и гонококкового тонзиллита). Эта концепция отражена и в Международной классификации болезней 10-го пересмотра, в соответствии с которой острые фарингиты и тонзиллиты разделены на «Стрептококковые» (J02.0 и J03.0) и «Вызванные другими неуточненными возбудителями» (J03.8).

Попытки систематизировать и стандартизировать тактику лечения острых тонзиллофарингитов в течение последних лет вылились в создание множества национальных и международных клинических рекомендаций и систематических обзоров, таких как: «Анализ рекомендаций международных руководств по лечению острых фарингитов у взрослых и детей» (обзор 12 руководств, E. Chiapinni и соавт., 2011); «Рекомендации по ведению боли в горле» (Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням, под рук-вом проф. P. Nuovinen, 2012); «Практическое руководство по диагностике и лечению БГСА-фарингитов» (Американское общество по инфекционным болезням, IDSA, 2012) и др.

Вопреки этому системную антибактериальную терапию проводят подавляющему большинству пациентов с синдромом острого тонзиллофарингита, который занимает лидирующую позицию по необоснованному назначению противомикробных средств в мире [8]. По данным фармакоэпидемиологических исследований НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск, 2004), в Российской Федерации в 95% случаев пациентам с клинической картиной острого тонзиллофарингита назначают антибиотик [9]. Аналогичные данные (95%) получены в Турции [10], и лишь немного лучшие — в США и Испании (73 и 80,9%,

соответственно) [11, 12]. При этом излишняя антибактериальная нагрузка на популяцию ведет как к продолжению значительного повышения резистентности патогенных микроорганизмов в целом, так и к риску возникновения нежелательных реакций на антибиотики и повышению стоимости лечения в каждом частном случае.

С другой стороны, отказ от противомикробной терапии при стрептококковом тонзиллите таит в себе вероятность развития ранних гнойных (паратонзиллит, парафарингит, гнойный лимфаденит) и поздних иммунологически опосредованных осложнений (острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит, синдром стрептококкового токсического шока, PANDAS-синдром). Несмотря на снижение распространенности острой ревматической лихорадки и других поздних осложнений в течение последних 40–60 лет, частота их развития после острого БГСА-тонзиллофарингита составляет 1–2% [13], и в случае, если врач не назначил адекватное лечение, они могут рассматриваться как ятрогенные.

Такие масштабы проблемы обусловлены объективными сложностями дифференциальной диагностики синдрома острого тонзиллофарингита по этиологическому признаку. Сформированные в России в течение многих десятилетий стереотипы диагностики «ангин», основанные на оценке фарингоскопической картины в соответствии с наиболее распространенной классификацией И.Б. Солдатов, стали причиной частых диагностических и тактических ошибок. Подразделение ангины на катаральную, лакунарную, фолликулярную и язвенно-пленчатую привело к отождествлению первой формы с вирусной инфекцией, последних трех — с бактериальной.

Тем не менее, налеты на небных миндалинах могут быть в равной степени симптомом как стрептококкового тонзиллофарингита, так и многих острых респираторных вирусных инфекций (аденовирусная, риновирусная и др.), инфекционного мононуклеоза, орофарингеального кандидоза. Напротив, картина «катаральной ангины» не противоречит БГСА-этиологии воспаления (рис. 1 А–Е).

К сожалению, как было убедительно продемонстрировано в нескольких крупных отечественных и зарубежных исследованиях, ни клиническая картина (включая наличие налетов на небных миндалинах и лихорадку), ни уровень маркеров воспаления (лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, концентрация С-реактивного белка и прокальцитонина) не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных тонзиллитов, а значит не могут быть достаточным основанием для назначения антибактериальной терапии [5, 14].

Понимание низкой диагностической ценности отдельных симптомов и лабораторных показателей привело к созданию ряда ориентировочных клинических и клинико-параклинических шкал (Walsh, 1975; Breese, 1977; Centor, 1981; McIsaac, 1998), которые по сочетанию признаков позволяют определить вероятность стрептококковой (БГСА) этиологии тонзиллофарингита, что было

**Рис. 1.** Фарингоскопическая картина при остром тонзиллофарингите

**А.** Налеты на небных миндалинах: острый стрептококковый тонзиллофарингит (антибактериальная терапия обязательна)



**Б.** Налеты на небных миндалинах: острый тонзиллофарингит, аденовирусная инфекция (антибактериальная терапия не требуется)



**В.** Налеты на небных миндалинах: острый тонзиллофарингит, инфекционный мононуклеоз (антибактериальная терапия не требуется)



**Г.** Налеты на небных миндалинах: орофарингеальный кандидоз (антибактериальная терапия не требуется)



**Д.** Состояние после тонзиллэктомии: острый стрептококковый фарингит (антибактериальная терапия обязательна)



**Е.** Отсутствие налетов на небных миндалинах: острый стрептококковый тонзиллофарингит (антибактериальная терапия обязательна)



**Таблица 1.** Шкала Mclsaac

Критерии		Оценка
Температура тела > 38°C		1
Отсутствие кашля		1
Увеличение и болезненность шейных лимфатических узлов		1
Отечность миндалин и наличие экссудата		1
Возраст, лет	3–14	1
	15–44	0
	45 и более	-1
Интерпретация		
Число баллов	Риск развития БГСА-инфекции, %	
0	1–2	
1	5–10	
2	11–17	
3	28–35	
≥ 4	51–53	

основано на корреляции с бактериологическим исследованием материала с небных миндалин. Внедрение данных шкал в клиническую практику во многих странах в некоторой степени действительно сократило назначение антибактериальных препаратов по поводу острого тонзиллофарингита, однако желаемые показатели

достигнуты не были. Наиболее распространенная в педиатрии шкала Mclsaac приведена в табл. 1.

Как видно из шкалы Mclsaac, даже при наборе пациентом наибольшего числа баллов (4 и 5), вероятность БГСА-этиологии тонзиллофарингита составляет около 50%, т.е. каждый 2-й пациент будет получать антибакте-

риальную терапию необоснованно. И, наоборот, минимальная оценка (0–1) не позволяет полностью исключить острый стрептококковый тонзиллофарингит, что при вполне обоснованном отказе от лечения несет риск развития осложнений. Все это свидетельствует об относительно невысокой предсказательной силе таких шкал.

В связи с этим в настоящее время наиболее обоснованным показанием для назначения антибактериального препарата при остром тонзиллофарингите является верификация БГСА. Метод определения БГСА в ротоглотке должен одновременно обладать максимальной чувствительностью во избежание гиподиагностики и, как следствие, развития осложнений и крайне высокой специфичностью для сокращения необоснованной лекарственной нагрузки.

«Золотым стандартом» выделения БГСА по-прежнему остается культуральное бактериологическое исследование материала с небных миндалин, которое при соблюдении всех условий забора материала, транспортировки и инкубации обладает 100% показателями чувствительности и специфичности. Однако в реальной амбулаторной клинической практике в большинстве случаев проведение этого исследования оказывается невозможным, что связано с низкой плотностью микробиологических лабораторий, способных корректно выполнить исследование, режимом их работы, необходимостью использования транспортных сред, а также с отсроченным получением результата анализа (через 24–72 ч). В действительности же срок ожидания результата бактериологического исследования по не вполне ясным причинам зачастую превышает и эти сроки, а забор материала производится на следующее после визита врача утро, когда пациенту уже назначен антибиотик. Из-за указанных недостатков и относительно высокой стоимости культуральное исследование выполняется в России лишь в 2% случаев [9]. Аналогичные тенденции имеют место и в других странах. Так, в Хорватии бактериологический анализ назначают 54% больных, а проводят лишь 4,2% [15].

К сожалению, при невозможности выполнения культурального исследования риск бактериальной этиологии процесса «компенсируется» назначением антибиотиков, которое в большинстве случаев, как уже было сказано выше, оказывается нерациональным [16].

Поиск новых, столь же информативных, но более простых путей выявления БГСА, реализовался в разработку экспресс-тестов, позволяющих идентифицировать данный микроорганизм моментально, непосредственно в материале из ротоглотки.

Тесты I поколения, основанные на методах латекс- и коаггуляции, в полной мере не могли удовлетворить предъявляемым к ним требованиям в связи с низкой чувствительностью (55%). Следующее поколение тестов, использующее механизмы иммуноферментного анализа, иммунохроматографии и оптического иммунного анализа, значительно укрепило позиции данного метода в клинической практике в связи с достижением показателей чувствительности и специфичности в среднем (в зависимости от производителя) до 85 и 96%, соот-

ветственно. Существуют также системы III поколения, способные определять не поверхностные бактериальные антигены, а специфичные участки дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) БГСА с помощью ДНК-гибридизации и полимеразной цепной реакции. Однако их вряд ли можно в полной мере отнести к экспресс-тестам, поскольку они требуют для выполнения дорогостоящего оборудования [16], в связи с чем становятся малоприменимыми в рутинной амбулаторной практике, несмотря на близкие к 100% чувствительность и специфичность.

Опыт применения экспресс-тестов на БГСА при острых тонзиллофарингитах во Франции, Финляндии и США продемонстрировал значительное снижение частоты необоснованного назначения антибиотиков (к примеру, на 41% во Франции, 2003) при отсутствии увеличения числа ранних и поздних осложнений [17].

В соответствии с имеющимися международными рекомендациями, экспресс-тестирование на БГСА является равнозначной альтернативой культуральному исследованию при первичной диагностике острого тонзиллофарингита. При этом положительный ответ экспресс-системы расценивается как высокодостоверный и не требует выполнения контрольного бактериологического анализа.

Однако существуют разногласия в отношении необходимости дублирующего микробиологического анализа при отрицательном результате экспресс-теста. В «Практическом руководстве по диагностике и лечению БГСА-фарингитов» IDSA (2012) указывается на обоснованность его выполнения детям и подросткам и отсутствие такой необходимости у взрослых в связи с относительно более низкой распространенностью БГСА-тонзиллофарингитов в старшем возрасте. Кроме того, рутинная диагностика БГСА-инфекции у детей в возрасте младше 3 лет, напротив, не рекомендуется в связи с ее редкостью и минимальной вероятностью развития острой ревматической лихорадки. Исключение составляют пациенты раннего детского возраста, контактирующие со старшими детьми, болеющими острым стрептококковым тонзиллитом [2].

«Национальное руководство по лечению острых фарингитов у детей» Итальянского национального института здоровья (2012), оценивая специфичность и прогностичность отрицательного результата экспресс-теста на БГСА как очень высокие, не рекомендует проводить культуральное исследование у детей [18]. Аналогичные данные приводятся и испанскими авторами (G. Regueras De Lorenzo и соавт., 2012), которые доказали абсолютную корреляцию отрицательных результатов экспресс-тестирования с отсутствием роста при параллельной микробиологической диагностике [19].

Рациональной «промежуточной» тактикой в данных условиях является повторное выполнение экспресс-теста при изначально отрицательном результате у пациента с высоким риском развития острого стрептококкового тонзиллофарингита (на основании ориентировочных шкал и/или эпидемиологического анамнеза).

Подобные противоречия могут быть связаны с использованием в разных странах широкого спектра экспресс-тестов на БГСА, чувствительность и специфичность кото-



рых варьируют в определенных пределах. Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) одобрено около 180 экспресс-тестов, а в мире таких систем существует еще больше [20].

Метаанализ исследований диагностической ценности экспресс-тестов на БГСА за период с 2000 по 2009 г. показал, что чувствительность метода колеблется от 65,6 до 96,4%, специфичность — от 68,7 до 99,3%, а прогностичность положительного и отрицательного результата — в пределах 59,4–97,4 и 87,8–98%, соответственно (табл. 2) [21].

В России зарегистрирован экспресс-тест «Streptatest» («Dectra Pharm», Франция), отличающийся высокой достоверностью: чувствительность — 96,8%, специ-

фичность — 94,7%, прогностичность положительного результата — 98,9%, прогностичность отрицательного результата — 98,9%. Общая корреляция с культуральным бактериологическим исследованием, по данным испытания с участием 525 пациентов, составила 95,2% (при  $p = 0,95$ ) [22]. При сравнении с показателями, приведенными выше в метаанализе, можно с уверенностью говорить о высоком качестве данного экспресс-теста. В британском сравнительном анализе 5 тестовых систем, одной из которых был «Streptatest», он занял 2-е место, опередив конкурентов по длительности хранения и стабильности читаемого результата. При этом ценовая политика охарактеризована как превосходная (лидирующая позиция) [23], что является особенно актуальным в условиях развития отечественного здравоохранения.

**Таблица 2.** Показатели чувствительности, специфичности, прогностичности положительного и отрицательного результата экспресс-тестов на  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (по метаанализу J. Ruiz-Aragon и соавт., 2010)

Автор	Чувствительность	Специфичность	ППР	ПОР
	$p = 0,95$			
Al Najjar, 2008	0,850	0,993	0,958	0,972
Araujo, 2006	0,939	0,688	0,674	0,943
Camurdan, 2008	0,897	0,972	0,951	0,939
Chapin, 2002	0,861	0,971	0,937	0,934
Edmonson, 2005	0,855	1,000	1,000	0,919
DiMateo, 2001	0,839	1,000	1,000	0,943
Forward, 2006	0,719	0,943	0,769	0,927
Geiseker (Genzyme), 2002	0,926	0,928	0,853	0,965
Geiseker (BioStar), 2002	0,755	0,971	0,922	0,898
Geiseker (T1), 2003	0,876	0,962	0,876	0,962
Geiseker (T2), 2003	0,862	0,958	0,862	0,958
Hall, 2004	0,770	1,000	1,000	0,921
Humair, 2006	0,914	0,953	0,921	0,948
Johanson, 2003	0,821	0,965	0,920	0,916
Maltezou, 2008	0,829	0,931	0,917	0,917
Roosevelt, 2001	0,802	0,950	0,880	0,913
Rosenberg, 2002	0,750	0,989	0,960	0,921
Van Limbergen, 2006	0,656	0,994	0,955	0,939
Fontes, 2007	0,907	0,893	0,721	0,970
Lorr, 2008	0,950	0,930	0,792	0,985
Lindback, 2004	0,964	0,862	0,797	0,977
Abu-Sabaah, 2006	0,910	0,920	0,726	0,978
Contessotto, 2000	0,912	0,962	0,904	0,965
Mclsaac, 2004	0,829	0,991	0,974	0,934
Wright (QuickVue), 2007	0,795	0,950	0,846	0,930
Wright (Genzyme), 2007	0,855	0,970	0,910	0,950
Nerbrand (QuickVue), 2002	0,739	0,868	0,594	0,942
Nerbrand (test Pack), 2002	0,828	0,961	0,878	0,942

Примечание. ППР — прогностичность положительного результата, ПОР — прогностичность отрицательного результата.

Таким образом, использование экспресс-тестов на БГСА при острых тонзиллофарингитах в современной клинической практике во всем мире рассматривается как рутинный метод диагностики и определения показаний к назначению антибактериальной терапии. К сожалению, в России внедрение этой методики происходит крайне медленно, и проблема необоснованно широкого назначения системных антимикробных средств при нестрептококковых тонзиллофарингитах

остается актуальной. Накопленный опыт позволяет с уверенностью рекомендовать экспресс-диагностику БГСА-инфекции для широкого внедрения в повседневную работу амбулаторно-поликлинической сети и приемных отделений инфекционных и многопрофильных стационаров. Снижение избыточной антибактериальной нагрузки, сокращение стоимости диагностики и лечения — неоспоримые преимущества указанного метода.

## REFERENCES

1. Belov B. S. *Consillium medicum. Infektsii i antimikrobnaya terapiya — Consilium medicum. Infections and antimicrobial therapy.* 2000; 2 (2): 164–168.
2. Shulman S. T., Bisno A. L., Clegg H. W., Gerber M. A., Kaplan E. L., Lee G., Martin J. M., van Beneden C. 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. Adv.* Access published September 9, 2012.
3. Bisno A. L. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics.* 1996; 97: 949–954.
4. Ebell M. H., Smith M. A., Barry H. C., Ives K., Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA.* 2000; 284: 2912–2918.
5. Darmanyan A. S. *Sovershenstvovanie metodov diagnostiki i lecheniya ostrykh tonsillitov u detei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Improvement of Diagnosis and Treatment of Quinsy in Children. Author's abstract]. Moscow, 2010.
6. Bista M., Amatya R. C., Basnet P. *Kathmandu Univ. Med. J.* 2006; 4 (1): 18–21.
7. Esposito S., Bosis S., Begliatti E., Droghetti R. et al. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43 (2): 206–209.
8. Canli H., Saatci E., Bozdemir N., Akpinar E., Kiroglu M. The antibiotic prescribing behaviour of physicians for acute tonsillopharyngitis in primary care. *Ethiop. Med. J.* 2006; 44 (2): 139–143.
9. Kozlov S. N., Strachunskii L. S., Rachina S. A. *Terapevticheskii Arkhiv — Therapeutic Archive.* 2004; 5: 45–51.
10. Leblebicioglu H., Canbaz S., Peksen Y., Gunaydin M. Physicians' antibiotic prescribing habits for upper respiratory tract infections in Turkey. *J. Chemother.* 2002; 14 (2): 181–184.
11. Linder J. A., Stafford R. S. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians: a national survey, 1989–1999. *JAMA.* 2001; 286 (10): 1181–1186.
12. Ochoa Sangrador C., Vilela Fernandez M., Cueto Baelo M., Eiros Bouza J. M., Inglada Galiana L. Appropriateness of treatment of acute pharyngotonsillitis according to the scientific evidence. *Ann. Pediatr. (Barc.).* 2003; 59 (1): 31–40.
13. Olivier C. Rheumatic fever — is it still a problem? *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45 (Suppl.): 13–21.
14. Boccuzzi A., Garotta M., Pontari S., Agostoni C. V. Streptococcal tonsillopharyngitis: clinical vs. microbiological diagnosis. *Infez. Med.* 2011; 19 (2): 100–105.
15. Vranjes Z., Katic V., Vinter-Repalust N., Jurkovic L., Tiljak H., Ceroveck-Nekic V., Simunovic R., Petric D., Katic M. Acute infections of the upper respiratory tract — factors that contribute to diagnosis and antibiotic prescription decisions. *Acta Med. Croatica.* 2007; 61 (1): 83–90.
16. Otvagin I. V., Sokolov N. S. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya — Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2011; 13 (3): 223–230.
17. Portier H., Grappin M., Chavanet P. New strategies for angina case management in France. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2003; 187 (6): 1107–1116.
18. Chiappini E., Principi N., Mansi N., Serra A., de Masi S., Camaioni A., Esposito S., Felisati G., Galli L., Landi M., Speciale A. M., Bonsignori F., Marchisio P., de Martino M. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin. Ther.* 2012; 34 (6): 1442–1458.
19. Regueras de Lorenzo G., Santos Rodriguez P. M., Villa Bajo L., Perez Guirado A., Arbesu Fernandez E., Barreiro Hurle L., Nicieza Garcia M. Use of the rapid antigen technique in the diagnosis of *Streptococcus pyogenes* pharyngotonsillitis. *Ann. Pediatr. (Barc.).* 2012; 77 (3): 193–199.
20. Shpynev K. V., Krechikov V. A. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya — Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2007; 9 (1): 20–33.
21. Ruiz-Aragon J., Rodriguez Lopez R., Molina Linde J. M. Evaluation of rapid methods for detecting *Streptococcus pyogenes*. Systematic review and meta-analysis. *Ann. Pediatr. (Barc.).* 2010; 72 (6): 391–402.
22. Registratsionnye mnogotsentrovye issledovaniya FDA (Registered Multicenter Research of FDA) Available at: [www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHReports](http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHReports) (accessed at 7 April, 2014)
23. Lasseter G. M., McNulty C. A., Richard Hobbs F. D., Mant D., Little P. In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections. *Fam. Pract.* 2009; 26 (6): 437–444.