

БИОЦЕНОЗОСБЕРЕГАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОТОГЛОТКИ У ДЕТЕЙ

Сложность ситуации в лечении острого воспалительного заболевания ротоглотки заключается в том, что до сих пор отсутствуют стандарты лечения данной патологии, четко регламентирующие назначения того или иного препарата, той или иной схемы лечения. Большая часть лекарственных препаратов, производимых для лечения острых фарингитов и тонзиллитов, относится к безрецептурным лекарствам и принимается пациентами без согласования с врачом, что может привести к нарушению биоценоза ротоглотки и формированию резистентности патогенных бактерий. В представленной работе предложен современный метод диагностики и лечения острого воспаления ротоглотки у детей.

Ключевые слова: короткоцепочечные жирные кислоты, лизоцим, острое воспаление ротоглотки, дети.

The complexity of the situation in the treatment of acute inflammation of the oropharynx lies in the fact that there are still no standards for the treatment of this pathology, which clearly regulate the purpose of a given drug, a particular treatment regimen. Most of the drugs produced for the treatment of acute pharyngitis and tonsillitis refers to over-the-counter medications and are taken by patients without agreement with the doctor, which can lead to disruption of the oropharynx biocenosis and the formation of resistance of pathogenic bacteria. In the presented work, a modern method of diagnosis and treatment of acute inflammation of the oropharynx in children was proposed.

Keywords: short chain fatty acids, lysozyme, acute inflammation of the oropharynx, children.

ВВЕДЕНИЕ

Говоря о детской заболеваемости, следует в первую очередь выделить острую инфекцию верхних дыхательных путей (J06.9, согласно МКБ-10), которая может быть вызвана различными агентами, как вирусными, так и бактериальными. К верхним дыхательным путям относятся полость носа, носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка. Нередко встречается топическое поражение верхних дыхательных путей, т.е. изолированное воспаление полости носа (острый ринит), изолированное воспаление ротоглотки (фарингит и фаринготонзиллит) и т.д. [3, 7, 26, 28].

Данная статья посвящена заболеванию ротоглотки как частному случаю острой инфекции верхних дыхательных путей. Довольно актуальным является использование термина «острый тонзиллофарингит», так как воспаление небных миндалин у детей не обходится без воспаления задней стенки глотки, а также наоборот. Это происходит из-за довольно тесной анатомической близости и гомологии в анатомическом строении [1, 15, 16].

Острый тонзиллофарингит встречается как у грудных, так и у детей старшего возраста. Заболеванию способствуют понижение сопротивляемости организма, резкие колебания температуры внешней среды. Дети жалуются на сухость и першение в горле, болевые ощущения при глотании, кашель. Слизистая оболочка задней стенки глотки гиперемирована, с выступающими отдельными фолликулами в виде красных зерен. У старших детей отмечаются также расширенные сосуды и слизисто-гнойное отделяемое на слизистой оболочке задней стенки

глотки, гиперемия и отечность боковых валиков язычка. У детей младшего возраста острый фарингит сопровождается выраженной температурной реакцией и протекает тяжелее, чем у детей старшего возраста [15, 21, 23].

Наиболее распространенной причиной острого воспаления глотки у детей является инфекция (более 85% случаев обращения к врачу) [15]. К этому располагает несформированность неспецифической фагоцитарной защиты и незрелость гуморального иммунного ответа [16, 23, 25]. Природой инфекционного заболевания глотки, по современным данным литературы, являются вирусы (от 40 до 70% случаев тонзиллофарингита у детей), бактерии (от 15 до 30% случаев), а также вирусно-бактериальная ассоциация (от 20 до 35% случаев) [2, 5, 7, 17, 18]. На долю грибкового поражения глотки приходится не более 10–15% случаев [5, 6, 9, 22].

По данным литературы, самыми распространенными возбудителями острого воспалительного заболевания ротоглотки среди вирусов являются риновирусы (около 17%), аденовирусы (примерно 12%), респираторно-синцитиальный вирус (12%), вирусы парагриппа (не более 5–8%). Бактериальным возбудителем чаще бывает β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) – от 10 до 35% случаев острого тонзиллофарингита у детей, реже встречается пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) – около 10%, *Moraxella catarrhalis* – 5%, анаэробная микрофлора – 1% случаев [3, 15, 21, 26].

Учитывая тот факт, что инфекционная природа острого воспалительного заболевания ротоглотки у детей является наиболее частой, а разнообразие возбудителей вели-

ко, бесспорно важна точная этиологическая диагностика для подбора наиболее эффективной тактики лечения.

При остром воспалении ротоглотки у детей обязательно необходима местная медикаментозная терапия. Таких лекарственных средств существует множество, и, как правило, они назначаются эмпирически, а результативность лечения оценивается по клинической картине. Зачастую отсутствие точных и быстрых методов диагностики приводит к недолеченности пациентов [1, 21].

Неосложненный тонзиллофарингит обычно не требует назначения системных антибактериальных препаратов (за исключением вызванного стрептококком группы А). В настоящее время в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний глотки у детей в домашних условиях часто превентивно назначают топические средства с широким спектром антимикробной активности [9, 11, 15, 16, 24]. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, при ограниченных возможностях лабораторной диагностики педиатру или ЛОР-врачу сложно клинически определить начальные признаки бактериальной инфекции, с другой – при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) высока вероятность бактериальных осложнений (отиты, риносинуситы, бактериальные тонзиллиты), особенно у часто и длительно болеющих детей [10, 12, 16, 22].

В настоящее время самыми часто используемыми методами диагностики возбудителей острых заболеваний ротоглотки являются бактериологическое исследование и ПЦР-диагностика [13, 24]. Минусами данных методов являются длительный период ожидания результатов исследования, дороговизна исследования, довольно строгое соблюдение правил забора и хранения полученного материала.

За последние годы набирает популярность метод определения биоценоза по его метаболитам – короткоцепочечным жирным кислотам (КЖК) [1]. Продукция короткоцепочечных жирных кислот микрофлорой – один из важнейших механизмов ее саморегуляции. Данный метод способен определить не только состав микрофлоры, а также учитывает состояние слизистой оболочки и может помочь определить действенность проводимого лечения. Результат профиля КЖК можно получить через несколько минут после отправки анализа в лабораторию, что может говорить об использовании данного метода в качестве скринингового. Однако подробного изучения короткоцепочечных жирных кислот при воспалительных заболеваниях глотки у детей ранее не проводилось.

Немаловажную роль в поддержании качественного и количественного равновесия микрофлоры ротоглотки и полости рта отводится слюне. Антибактериальная активность этой биологической жидкости проявляется за счет входящих в ее состав ферментов: лактоферрина, пероксидазы, секреторного иммуноглобулина и лизоцима (мурамидаза) [11, 12].

ЦЕЛЬ НАБЛЮДЕНИЯ

1. Изучить этиологическую структуру острой респираторной инфекции (ОРИ) у детей на амбулаторном приеме;

2. Изучить состояние биоценоза у детей с острым воспалительным заболеванием ротоглотки до и после лечения препаратами, содержащими фермент мурамидазу (препарат Лизобакт®) в сравнении с лечением антисептическим препаратом, содержащим бензилдиметил (Мирамистин®).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре детской оториноларингологии (заведующая кафедрой профессор, д.м.н. Карпова Е.П.) и кафедре педиатрии (заведующая кафедрой профессор, д.м.н. Захарова И.Н.) Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, на базе ДГКБ им. З.А. Башляевой, а также ДГП №133 было проведено наблюдение, в котором принимали участие 164 пациента в возрасте от 3 до 14 лет с диагнозом *острая инфекция верхних дыхательных путей* (J06.9 по МКБ-10).

Критериями включения в наблюдение были першение, боль в горле, гиперемия задней стенки глотки и миндалин, продолжительность болезни не более суток, отсутствие показаний для госпитализации. Критерии исключения: индивидуальная непереносимость препаратов, онкология, тяжелое состояние (есть показания для госпитализации).

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, которое включало осмотр ЛОР-органов, общий анализ крови, общий анализ мочи. Если пациент соответствовал критериям включения в наблюдение, при первом же приеме брался мазок из зева на определение возбудителя методом ПЦР. До и после лечения проводилось исследование профиля короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в слюне методом газожидкостной хроматографии. Мазки из зева и слюна доставлялись в лабораторию в течение трех часов. Результат ПЦР-исследования был известен через сутки после отправки анализа в лабораторию, результат профиля КЖК был известен в тот же день.

Все испытуемые (164 ребенка), включенные в наблюдение, были обследованы 3 раза (первично, через 3 дня, через 9 дней после начала лечения). Согласно схеме лечения пациенты были разделены на две группы: основная (82 пациента) – дети, которые получали в качестве местной терапии препарат для рассасывания Лизобакт®, содержащий фермент лизоцим (мурамидаза), по 1 таблетке 3 раза в день 8 дней, а также группа сравнения (82 пациента) – дети, которые получали в качестве местной терапии препарат Мирамистин®, раствор для местного применения 0,01% по 1 дозе 3 раза в день 8 дней в виде орошения ротоглотки. Всем детям с β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), подтвержденным ПЦР-методом исследования, была назначена системная антибактериальная терапия в возрастной дозировке.

Критерием оценки эффективности проведенной терапии служило улучшение состояния здоровья ребенка и отсутствие клинических проявлений болезни. Состояние микробиоценоза полости рта изначально и после лечения оценивалось по результатам исследования КЖК в слюне методом газожидкостной хроматографии.

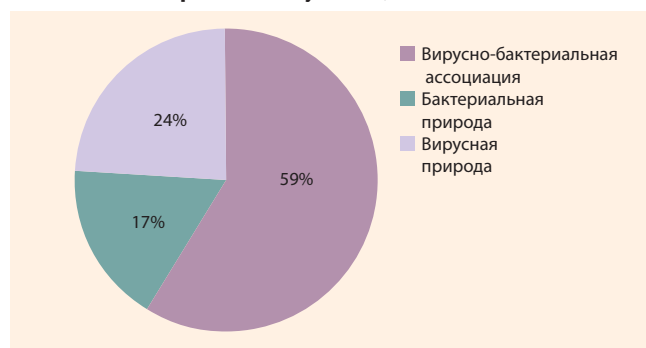
Необходимо также упомянуть о включении в наблюдение группы абсолютно здоровых детей (40 человек), не

болевших острой инфекцией верхних дыхательных путей в течение последних 2 месяцев (контрольная группа) с целью формирования нормативных референтных значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ПЦР-диагностике в большинстве случаев у детей с острым тонзиллофарингитом обнаружены вирусно-бактериальные ассоциации – 97 человек (59% случаев). Пациентов с чисто вирусной природой заболевания было 39 человек (24% случаев), с чисто бактериальной природой заболевания – 28 человек (17% случаев) (рис. 1).

Рисунок 1. Группы возбудителей при острых заболеваниях ротоглотки у детей, n = 164



Инфекционная природа заболеваний при ПЦР-диагностике: в группе с вирусной этиологией встречались риновирусы – 15 детей (38,5%), аденовирусы – 6 человек (15,4%) вирус гриппа «В» – 13 человек (33,3%) вирус парагриппа – 3 человека (7,7%), РС-вирус – 2 человека (5,1%) (рис. 2). В группе с вирусно-бактериальной ассоциацией самой частой причиной была комбинация риновирус + пневмококк – 57 детей (58,7%), второй по частоте комбинацией – вирус гриппа «В» и пневмококк – 21 ребенок (21,6%), на третьем месте находится ассоциация риновирус и БГСА – 8 человек (8,24%) (рис. 3). В группе с бактериальной этиологией чаще всего встречался пневмококк – 23 ребенка (93,6%), у пятерых детей обнаружился БГСА (6,4%) (рис. 4).

Рисунок 2. Этиологическая структура вирусных возбудителей у обследованных детей, n = 164

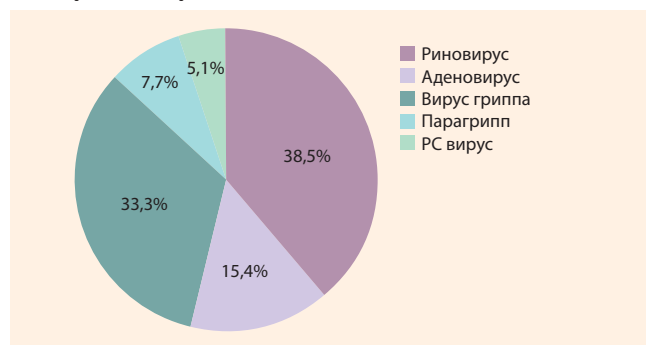
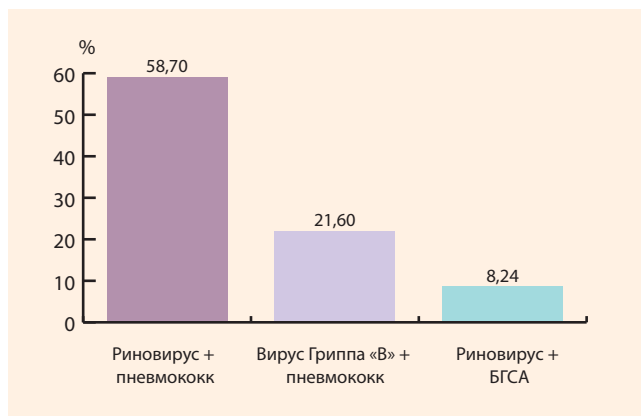


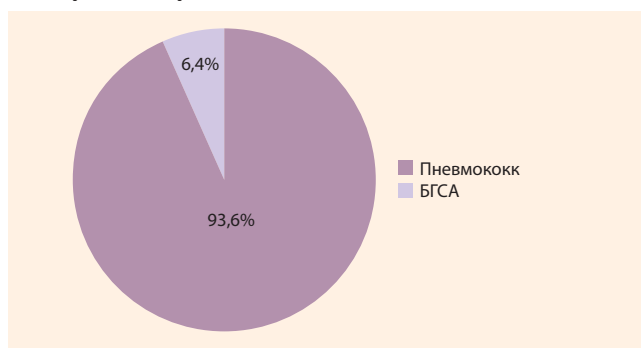
Рисунок 3. Наиболее часто встречающиеся вирусно-бактериальные ассоциации у обследованных детей, n = 164



Для оценки микробиоценоза ротоглотки были рассмотрены профили короткоцепочечных жирных кислот с числом углеродных атомов C2-C4, создающие основной вклад в общий пул кислот. Под профилем короткоцепочечных жирных кислот подразумевается долевое участие отдельной кислоты (pCn):

$$pC_n = \frac{C_n}{C_2 + C_3 + C_4}$$

Рисунок 4. Этиологическая структура бактериальных возбудителей у обследованных детей, n = 164



Оценивая метаболическую активность флоры в контрольной группе (абсолютно здоровые дети) и при различной инфекционной природе заболевания, мы получили следующие показатели (табл. 1).

При оценке метаболической активности отмечены признаки гиперактивации микрофлоры с суммарной продукцией КЖК в среднем до 118,4% от референтного интервала. У наблюдавшихся детей с острым воспалительным заболеванием ротоглотки бактериальной и вирусно-бактериальной природы было преобладание бактериального протеолиза (76% пациентов) и дефицит концентрации масляной кислоты на уровне 63% от

ЛИЗОБАКТ®

ОТ ИНФЕКЦИЙ ГОРЛА – ЭТО ФАКТ!



- УСТРАНЯЕТ ПРИЧИНУ **БОЛИ В ГОРЛЕ**
- ОБЛАДАЕТ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ:
БАКТЕРИИ, ВИРУСЫ, ГРИБЫ
- СОХРАНЯЕТ ПОЛЕЗНУЮ МИКРОФЛОРУ*
- УСКОРЯЕТ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ*
- РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ У БЕРЕМЕННЫХ
ЖЕНЩИН (I, II, III ТРИМЕСТР) И В ПЕРИОД ГРУДНОГО
ВСКАРМЛИВАНИЯ**



ЛИЗОЦИМ – ЕСТЕСТВЕННЫЙ ДЛЯ ОРГАНИЗМА
ЧЕЛОВЕКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ФЕРМЕНТ.



* Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. 7(1). С. 69–72.

** Инструкция по медицинскому применению препарата Лизобакт®

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Таблица 1. Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (мг/г), профилей C2 – C4 кислот, значений AI, относительного суммарного содержания изокилот в суммарном содержании C2-C6, отношения суммарного содержания изокилот к кислотам с неразветвленной цепью (изоCп/Сп) и отдельно изоC5/C5 в слюне у исследуемых пациентов

Группы	Σ (мг/г)	р C2 (ед)	р C3 (ед)	р C4 (ед)	AI (ед)	р изоCп (ед)	изоCп/Сп (ед)	изоC5/C5
Норма	1,40 ± 0,10	0,810 ± 0,009	0,145 ± 0,007	0,045 ± 0,002	-0,223 ± 0,011	0,050 ± 0,004	1,300 ± 0,025	до 3,1
Вирусная природа заболевания	1,436 ± 0,131	0,794 ± 0,008	0,148 ± 0,007	0,057 ± 0,002	-0,265 ± 0,015	0,110 ± 0,005	0,009 ± 0,111	2,8 ± 1,6
Вирусно-бактериальная ассоциация	1,649 ± 0,215	0,814 ± 0,007	0,130 ± 0,009	0,055 ± 0,005	-0,230 ± 0,016	0,122 ± 0,006	0,010 ± 0,107	2,09 ± 1,4
Бактериальная природа заболевания	0,27 ± 0,02	0,803 ± 0,012	0,133 ± 0,005	0,063 ± 0,002	-0,251 ± 0,008	0,128 ± 0,006	0,012 ± 0,031	1,64 ± 0,21

нормы ($p > 0,05$). Показатели основных кислот – уксусной (C2), пропионовой (C3), а также масляной были значительно ниже нормы. Продукция изоформ короткоцепочечных жирных кислот, главным образом изомасляной (iC4) и изокапроновой (iC6), превышала 125% от нормы.

Были также изучены значения окислительно-восстановительного потенциала среды, выраженного значениями анаэробного индекса (AI). AI – это отношение суммы концентраций (C) восстановленных кислот к менее восстановленным:

$$AI = \frac{C_3 + C_4}{C_2}$$

Установлено, что при любой природе инфекционного заболевания (вирусная, бактериальная, вирусно-бактериальная) окислительно-восстановительный баланс продуктов смещен в сторону восстановленных кислот, и, соответственно, AI отклоняется в сторону отрицательных значений по сравнению с группой нормы.

После лечения препаратом Лизобакт® в течение 8 дней абсолютная и относительная концентрация КЖК достоверно понижалась до референтных интервалов, что свидетельствует об уменьшении функциональной активности и численности факультативной остаточной микрофлоры ротоглотки. Анализ изучения профилей КЖК на фоне лечения свидетельствует об изменениях качественного состава КЖК (C2–C5) в сторону формирования нормопрофиля и, следовательно, об изменении родового состава микрофлоры и активизации облигатной микрофлоры.

В группе лечения препаратом Мирамистин® в течение аналогичного срока также отмечалось снижение абсолютной и относительной концентрации КЖК, однако оставалось несколько выше референтных интервалов, в среднем отклонение составляло 105,7%. Данный факт говорит о немного замедленном снижении количества патогенных и факультативных микроорганизмов и замедленной активации облигатной микрофлоры.

Оценивая метаболическую активность флоры после лечения в основной группе (пациенты, применяющие Лизобакт®), группе сравнения (пациенты, использующие в лечении Мирамистин®) и контрольной группе (абсолютно здоровые), мы получили следующие показатели (табл. 2).

Таблица 2. Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (мг/г), профилей C2 – C4 кислот, значений AI, относительного суммарного содержания изокилот в суммарном содержании C2-C6, отношения суммарного содержания изокилот к кислотам с неразветвленной цепью (изоCп/Сп) и отдельно изоC5/C5 в слюне у исследуемых пациентов на фоне лечения (Лизобакт® – основная группа, Мирамистин® – группа сравнения)

Группы	Σ (мг/г)	р C2 (ед)	р C3 (ед)	р C4 (ед)	AI (ед)	р изоCп (ед)	изоCп/Сп (ед)	изоC5/C5
Норма	1,40 ± 0,07	0,810 ± 0,009	0,145 ± 0,007	0,045 ± 0,002	-0,223 ± 0,011	0,050 ± 0,004	1,300 ± 0,025	до 3,1
Пациенты, получавшие Лизобакт	1,40 ± 0,19	0,810 ± 0,007	0,144 ± 0,008	0,044 ± 0,005	-0,224 ± 0,014	0,051 ± 0,006	1,312 ± 0,029	2,9 ± 0,6
Пациенты, получавшие Мирамистин	1,43 ± 0,15	0,819 ± 0,009	0,150 ± 0,006	0,049 ± 0,003	-0,230 ± 0,013	0,053 ± 0,004	1,320 ± 0,034	3,1 ± 0,4

Говоря о клинической картине, следует отметить, что у детей, получавших Лизобакт® в качестве местной терапии, чувство першения и болезненности в горле купировались на 1–2-й день лечения, а гиперемия ротоглотки уменьшалась на 3–4-й день. В группе пациентов, получавших в качестве местной терапии препарат Мирамистин, болезненность и першение купировались на 2–3-й день терапии, а гиперемия примерно на 5-й день.

Лизобакт® является антисептическим средством для эффективного лечения воспалительных заболеваний ротоглотки, что подтверждается положительной клинической динамикой и изменением содержания и спектра КЖК. Лизобакт® обладает высоким профилем безопасности, что было подтверждено отсутствием нежелательных эффектов за время проведения нашего исследования. На фоне проводимой терапии с применением препарата Лизобакт® отмечены положительные изменения микробиоценоза ротоглотки, выражающиеся в повышении численности и активности облигатной микрофлоры, снижении активности факультативных и остаточных микроорганизмов. Его противовоспалительное действие основано на нейтрализации кислотных веществ, которые образуются во время воспалительного процесса, стимуляции фагоцитоза, направленного на усиление репарации и регресса дегенеративных и

некротических процессов, способности ограничивать миграцию нейтрофилов в поврежденные ткани.

ВЫВОД

Исследованию биоценоза ротоглотки в последние годы уделяется все большее и большее внимание. Знание этиологии воспалительных заболеваний ротоглотки приводит к улучшению качества лечения и скорейшему выздоровлению пациента. Уникальный лекарственный препарат Лизобакт® показал хороший терапевтический эффект при лечении воспалительных заболеваний ротоглотки у детей. Препарат восстанавливает нарушенный патогенной микрофлорой биоценоз, способствует купированию клинических симптомов в довольно ранние сроки. После применения препарата Лизобакт® концентрация КЖК изменялась до нормальных показателей, что свидетельствует об уменьшении функциональной активности и численности факультативной и остаточной патогенной микрофлоры ротоглотки в сторону формирования нормопрофиля.

Проявляя активное действие на микроорганизмы, его применение ведет к увеличению неспецифического иммуннологического ответа, а также способствует активизации облигатной микрофлоры, что было доказано в проведенном наблюдении.



ЛИТЕРАТУРА

- Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2004, 9: 63.
- Баранов А.А., Богомилский М.Р., Волков И.К. и др. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике. *Здоровье Украины*, 2008, 10(1).
- Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Дарманян А.С. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение. *Фарматека*, 2009, 14.
- Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Ю.А., Сугян Н.Г. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? *РМЖ*, 2015, 3: 128.
- Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизарова Н.А. *Клин. мед.*, 2003, 12: 55-59.
- Белов, Б.С. А-стрептококковая инфекция глотки в практике ревматолога и терапевта. *РМЖ*, 2013, 21: 1617-1623.
- Воложин А.И. Программа осуществления воспалительного процесса и его дисрегуляции. В кн.: *Дисрегуляторная патология*. М. 2002. 20: 407-419.
- Рабинович И.М., Банченко Г.В., Рабинович О.Ф. и др. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта. *Стоматология*, 2002, 5: 48-50.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Коровина Н.А., Лазарева С.И., Сугян Н.Г. Часто болеющие дети: причины недостаточной эффективности оздоровления и резервы иммунопрофилактики. *РМЖ*, 2015, 3: 178.
- Тулунов Д.А., Карпова Е.П., Захарова И.Н., Солдатский Ю.Л., Вагина Е. Е. Профилактика хронического аденоидита у детей с кислотоузависимой патологией желудка. *Вестник оториноларингологии*, 2009, 5: 55-58.
- Кривоустов С.П. Острый тонзиллофарингит у детей: вопросы дифференциальной диагностики и лечения. *Здоровье ребенка*, 2010, 1: 43-46.
- Осипенко Е.В. Клинический опыт применения препарата «Лизобакт» в комплексной терапии хронического тонзиллита. *Практическая медицина*, 2009, 1: 107-109.
- Полякова А.С. Новое в лечении острых тонзиллитов у детей. *РМЖ*, 2014, 22: 1339-1344.
- Свистушкин, В.М. Эмпирическая антибактериальная терапия при острых воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. *РМЖ*, 2005, 13: 216-219.
- Харина Д.В., Мачарадзе Д.Ш. Острый тонзиллофарингит. *Рациональный выбор фармакотерапии*, 2013, 12(5): 49-53.
- Чернова Т.М., Тимченко В.Н. и соавт. Возможности топической терапии тонзиллофарингитов у детей в практике участкового педиатра. 2012 январь, С. 112-116.
- Batty A, Wren MW, Gal M. *Fusobacterium necrophorum* as the cause of recurrent sore throat: comparison of isolates from persistent sore throat syndrome and Lemierre's disease. *J Infect.*, 2005, 51: 299-306.
- Bisno AL, Stevens DL. *Streptococcus pyogenes*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin (ed.) Philadelphia: Churchill Livingstone. 2009: 2593-2610.
- Blyth CC, Robertson PW, Rosenberg AR. Post-streptococcal glomerulonephritis in Sydney: a 16-year retrospective review. *J Paediatr Child Health*, 2007, 43: 446-450.
- Breese BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child*, 1977, 131: 514-517.
- Brook I, Gober AE. Failure to eradicate streptococci and beta-lactamase producing bacteria. *Acta Paediatr*, 2008, 97: 193-195.
- Camara M, Dieng A, Boye CS. Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pyogenes* isolated from respiratory tract infections in Dakar, Senegal. *Microbiol Insights*, 2013, 6: 71-75.
- Carlson P, Renkonen OV, Kontiainen S. *Arcanobacterium haemolyticum* and streptococcal pharyngitis. *Scand J Infect Dis*, 1994, 26: 283-287.
- Edmonson MB et al. Relationship between clinical likelihood of group A Streptococcal pharyngitis and the sensitivity of rapid antigen-detection test in pediatric practice. *Pediatrics*, 2005, 115.
- Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition. Saunders, 2007.
- Pichichero ME, Casey JR, Mayes T et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000, 19(9).
- Putto-Laurila A, Mertsola J, Ruuskanen O. Viral Causes of Tonsillitis and Fever Unresponsive To Antibiotic Therapy. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999, 18(1).
- Gwaltney JM, Bisno AL. Pharyngitis. Principles and practice of infectious diseases. Ed. by G.L. Mandell, R. Dolan, J.E. Bennett. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 656-62.