

УДК 616.91-002.771-084-053.2

ГОСТРА РЕВМАТИЧНА ЛИХОМАНКА: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Хіміон Л.В., доктор медичних наук, доцент.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Резюме. В статті наведено огляд сучасних рекомендацій та розглянуто проблемні питання діагностики, профілактики і лікування гострої ревматичної лихоманки.

Ключові слова: гостра ревматична лихоманка (ГРЛ), діагностика ГРЛ, діагностичні критерії ГРЛ, профілактика ГРЛ, лікування ГРЛ.

Резюме. В статье приведен обзор современных рекомендаций и рассмотрены проблемные вопросы диагностики, профилактики и лечения острой ревматической лихорадки.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка (ОРЛ), диагностика ОРЛ, диагностические критерии ОРЛ, профилактика ОРЛ, лечение ОРЛ.

Summary. The review of the new recommendations and problems for the acute rheumatic fever diagnosis, prophylaxis and treatment is given in the article.

Key words: acute rheumatic fever (ARF), diagnostic criteria for ARF, diagnosis of ARF, ARF prophylaxis, ARF treatment.

Гостра ревматична лихоманка (ГРЛ) та хронічна ревматична хвороба серця (ХРХС) - ускладнення фарингіту/тонзиліту, викликаного бета-гемолітичним стрептококом групи А (БГСА), які виникають як наслідок уповільненої імунної відповіді на стрептококову інфекцію у генетично схильних осіб. ХРХС є наслідком перенесеної ГРЛ, із формуванням пороку серця в результаті запалення та наступного розвитку крайового фіброзу та склерозу сполучної тканини клапанів серця. [2, 6, 15, 16].

Код за МКХ X: I00-02: ревматична лихоманка без залучення серця (I00); ревматична лихоманка із залученням серця (I01); ревматична хорея (I02).

Ступінь важкості клінічних проявів та особливості перебігу ГРЛ залежать як від генетичних особливостей організму хворого та вірулентності стрептококу, так і від особливостей оточення, умов життя та етнічної приналежності пацієнта. Більш важкий перебіг ГРЛ супроводжується і більш раннім та важким ураженням серця із формуванням пороків серця та СН; близько 60% хворих на ГРЛ із часом мають і ХРХС, із найбільшою частотою формування клапанних уражень серця протягом 1-3 років від першої атаки ГРЛ [15, 16].

Незважаючи на значне глобальне зниження показників захворюваності та смертності від ревматизму, яке спостерігається протягом останніх 50-60 років ревматична лихоманка (РЛ) та ХРХС залишаються і сьогодні, за визначенням ВООЗ, значною медико-соціальною проблемою, як у розвинених країнах, так і у країнах, що розвиваються. Епідеміологічні дослідження останніх років, проведені в США, країнах Західної Європи, Росії демонструють періодичне зростання захворюваності на назофарингіт/тонзиліт, викликаний БГСА, що супроводжується зростанням захворюваності на ГРЛ і, за відсутності настороженості лікарів, приводить до пізньої діагностики та зростання захворюваності на ХРХС та СН та інших ускладнень, що вражають дітей та дорослих молодого, найбільш працездатного віку [15, 16].

ГРЛ та ХРХС вважаються соціально-залежними захворюваннями. Такі соціоекономічні фактори, як бідність, недостатність харчування, скупчене проживання, дефіцит ресурсів та недостатня кваліфікація медичних працівників первинної ланки охорони здоров'я суттєво, хоча і не прямо, впливають на показники захворюваності ГРЛ та ХРХС [15].

Епідеміологія. За даними ВООЗ, захворюваність на ГРЛ становить від 0,55 до 11 на 1000 населення, найчастіше вражаючи вікову групу 5-15 років, практично не зустрічається у осіб старше 25 років; більше 15млн. людей у світі хворіють на ГРЛ, з них близько 2,5млн. – діти 5-14 років, більше 3млн. страждають на симптомну СН внаслідок ХРХС, більша частина таких хворих потребує частих госпіталізацій та проведення оперативних втручань на серцевих клапанах протягом 5-10 років. Показники смертності від ХРХС у світі коливаються від 4,5 (Європа) до 8,2 (Китай) на 100тис. населення [7, 9, 15].

В Україні захворюваність на ГРЛ становить в середньому за останні роки 0,03 на 1000 дітей (0-17 років), поширеність ГРЛ – 0,05 на 1000 дітей (0-14 років) і 0,07 на 1000 (0-17 років); поширеність ХРХС у віковій групі 0-14 років – 0,26 і 0,59 – до 17-ти років [16].

Етіологія і патогенез. Етіологічним чинником ГРЛ є перенесена БГСА-інфекція горла у вигляді фарингіту (назофарингіту) або тонзиліту. Стрептодермія та інші інфекції, викликані стрептококом за сучасними уявленнями не є причиною ГРЛ. Окрім БГСА, етіологічною причиною бактеріального запалення зіву можуть бути і інші стрептококи – груп В, С, G, F, на деякі із цих збудників навіть розвивається схожа імунна відповідь (наприклад, підвищується титр стрептолізінів у хворої людини із інфекцією типу С і G), однак лише стрептококи групи А пов'язані із виникненням ГРЛ і ХРХС, хоча продовжуються дослідження ролі стрептококів груп С та G. Серед БГСА найбільш вірулентними і пов'язаними із розвитком ГРЛ є групи стрептококів, які мають специфічні («ревматогенні») типи М-протеїнів (М1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24). Наявність М-протеїнів перешкоджає ефективному фагоцитозу, сприяє швидкій penetрації збудника у тканини організму хазяїна та швидкому розмноженню стрептококів [1-7, 15, 16, 17].

Патогенез розвитку ГРЛ та ХРХС залишається остаточно невизначеними. Основні сучасні теорії патогенезу ГРЛ: 1) «чиста» інфекційна теорія (ГРЛ – інфекційне захворювання, викликане БГСА або вірусами); 2) ГРЛ є результатом дії токсинів стрептококу; 3) ГРЛ розвивається в результаті взаємодії антигенів стрептококу, які мають молекулярну схожість (молекулярну мімікрію) із антигенами тканин організму хворої людини на тлі зміненої імунної відповіді хазяїна із формуванням аутоімунних реакцій, які виникають у 0,3-3,0% осіб, які перенесли БГСА-інфекцію горла. На сьогодні найбільш популярною і доведеною вважається саме аутоімунна теорія патогенезу ГРЛ/ХРХС, основу якої складає уявлення про молекулярну мімікрію антигенів БГСА і тканин організму хазяїна, що приводить до формування аутореактивних клонів Т-клітин, продукції аутоантитіл, і, таким чином, до формування класичного хронічного аутоімунного запалення в органах-мішенях, яке продовжується і після повної елімінації тригера (БГСА) із організму (на час розвитку ГРЛ лише від 11% хворих виділяється збудник бактеріологічними методами). Антистрептококові антитіла перехресно реагують із антигенами міокарду, серцевих клапанів, скелетних м'язів. Ушкодження тканин серця антитілами (антистрептолізін, антиДНКазу В, антистрепозим, антигіалуронідаза) із розвитком запалення приводить до вивільнення інших аутоантигенів – ламініну, тропоміозину, молекул судинної адгезії із активованого запаленням ендотелію клапанів, що призводить до активації Т-клітинної імунної відповіді, неоваскуляризації клапанів серця і підтримання хронічного запального процесу за участі фактору некрозу пухлин альфа (ФНП- α), інтерферону гама (ІФН- γ). Встановлено також взаємозв'язок між розвитком ХРХС і наявністю деяких антигенів системи HLA: DR7, DR53, DR4, DR9; DQA*0104, DQA*0531, DQA*0501 (в залежності від етнічної приналежності хворих) [1-7, 15-17]

Патогістологічно в уражених тканинах відбувається також стадійне ушкодження сполучної тканини із мукоїдним (I стадія, зворотна) і фібриноїдним набуханням (II стадія, зворотна), фібриноїдним некрозом та формуванням специфічних гранульом (Ашофа-Талалаєва) (III стадія); закінчується запальний процес фазою склерозу (IV незворотна стадія) [1-3, 15, 16].

Класифікація. ГРЛ характеризується фазовим циклічним перебігом. I фаза – інфекція горла викликана БГСА. II фаза – безсимптомна, «світлий проміжок», активація аутоімунних механізмів. III фаза – клінічні прояви РЛ. Повторна РЛ не є рецидивом першої атаки, а, згідно сучасних уявлень, являє собою повторне захворювання, яке виникає після перенесеної активної БГСА-інефкції горла. На сьогоднішній день ревматизм вже не розглядається як первинно-хронічне захворювання, і після перенесеної ГРЛ можливим є повне видужання, навіть при наявності гострого кардиту [1, 2, 7, 15].

В сучасних рекомендаціях ВООЗ з діагностики та лікування РЛ застосовується також термін «можлива ГРЛ (РЛ)»: до цього діагнозу рекомендується вдаватись, якщо хворий не відповідає повністю діагностичним критеріям, але на думку лікаря РЛ є найбільш вірогідним діагнозом. Такі пацієнти повинні одержувати всю необхідну лікувально-діагностичну допомогу як при діагнозі РЛ, але із одночасним застосуванням всіх необхідних дій (часті огляди лікаря загальної практики/вузких спеціалістів, інструментальні та лабораторні дослідження для якнайшвидшого підтвердження діагнозу РЛ або встановлення альтернативного діагнозу) [1, 2, 15].

Клінічні прояви. Клініка РЛ включає: лихоманку (38°C і вище), артрит/артралгії, висипку на шкірі у вигляді кільцеподібної еритеми, ревматичні вузлики, ревматичну хорею і ознаки кардиту (міокардит, ендокардит, перикардит), які виникають в різні строки після перенесеної БГСА-інфекції горла і зустрічаються з різною частотою та в різних сполученнях. На сучасному етапі виявляється тенденція до більш прихованого малосимптомного перебігу ревматичного кардиту, зменшення частоти формування ревматичних вузликів та хореї; зростання захворюваності серед дорослих молодого віку.

Діагностика. РЛ діагностується згідно клінічних діагностичних критеріїв. Сучасними міжнародними критеріями є діагностичні критерії ВООЗ 2002-2003 рр. (таблиця 1), розроблені на основі модифікованих критеріїв Т. Джонса (1944р) [15], їх застосування полегшує діагностику:

- першого епізоду ГРЛ
- повторних атак РЛ у хворих без ХРХС
- повторних атак РЛ у хворих при наявності ХРХС
- ревматичної хореї
- пізнього (латентного) кардиту
- ХРХС.

Таблиця 1

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ВООЗ (2002-2003) ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ГРЛ ТА ХРХС

Діагностична категорія	Критерії
Перший епізод ГРЛ	2 великих або 1 великий і 2 малих критерії плюс докази попередньої інфекції БГСА
Повторна атака РЛ у пацієнта без встановленої ХРХС (при виключенні інфекційного ендокардиту)	2 великих або 1 великий і 2 малих критерії плюс докази попередньої інфекції БГСА
Повторна атака РЛ у пацієнта із встановленою ХРХС	2 малих критерії плюс докази попередньої інфекції БГСА (пам'ятати, що деякі пацієнти із повторними атаками можуть не відповідати цим критеріям)
Ревматична хорея, Пізній (латентний) кардит (при виключенні інфекційного ендокардиту)	Необхідності в наявності інших клінічних проявів ревматизму, а також у підтвердженні зв'язку із стрептококовою інфекцією немає
Хронічне клапанне ураження серця, характерне для ХРХС (хворий із вперше виявленим чистим мітральним стенозом або комбінованим ураженням мітрального клапану і / або ураження аортального клапану (при виключенні вродженого характеру вад серця)	В наявності інших ознак немає необхідності

До великих критеріїв відносяться:

- кардит;
- поліартрит;
- хорея;
- кільцевидна еритема;
- підшкірні вузлики.

Малими критеріями є:

- клінічні симптоми: лихоманка, поліартралгія;
- лабораторні ознаки: збільшення ШОЕ або СРБ.

Докази попередньої стрептококової інфекції (протягом попередніх 45 днів):

- подовження інтервалу PR на ЕКГ;
- підйом або зростання титру антистрептококових антитіл (АСЛ-О, антиДНКаз В); або
- виділення стрептококу групи А із посіву горла;
- позитивний результат швидкого тесту на антигени стрептококу групи А;
- недавно перенесена скарлатина.

Важливо відмітити, що в деяких національних керівництвах (Австралія, 2012 р., нова Зеландія, 2012 р.) [2] вказується, що для діагностики повторної атаки РЛ також достатньо 3-х малих критеріїв та наявності доказів перенесеної стрептококової інфекції, а до великих діагностичних критеріїв віднесено так званий «ехокардит» - виявлення ознак ураження мітрального клапану (МК) і /або аортального клапану (АК) лише при ехокардографічному дослідженні за відсутності клінічних проявів. Окрім того, за даними глобальної статистики, не дивлячись на застосування сучасних діагностичних критеріїв, близько 50% хворих на ХРХС не мають в анамнезі встановленого діагнозу ГРЛ [1, 2, 9, 15–17].

Кардит є єдиним і найбільш важливим прогностичним фактором ГРЛ, тому що саме вальвуліт приводить до розвитку необоротних органічних уражень, і його наявність визначає всю подальшу тактику ведення хворого і режим призначення профілактики. Клінічно діагноз кардиту при першій атаці ГРЛ встановлюється при наявності голосистолічного шуму при аускультативній верхівки серця, характерного для наявності мітральної регургітації і/або раннього або мезо-діастолічного шуму аортальної регургітації на основі серця, шуму тертя перикарду, або «безпричинного» збільшення серця із симптомами СН. Якщо серце було вражене вже при першій атаці ГРЛ, то при повторних атаках кардит розвивається практично завжди. Діагноз рецидивного кардиту потребує підтвердження залучення або пошкодження клапанів при наявності перикардиту/міокардиту або без нього. Клінічні симптоми при цьому включають: зміни у попередній аускультативній картині, поява нових шумів або шуму тертя перикарду, або рентгенологічні докази збільшення серця. Клінічний діагноз ревмокардиту згідно критеріїв Джонса іноді є досить проблематичним при повторній атаці ГРЛ, особливо якщо кардит є єдиним проявом ревматичної активності. При повторній атаці ГРЛ у хворих із сформованою ХРХС, кардит може проявитись загостренням ХСН, однак іноді буває неможливо діагностувати кардит в цей час, бо важко розрізнити нові зміни на тлі попереднього ураження серця. В той же час, при першій атаці ГРЛ наявність симптомів СН є достатнім для встановлення діагнозу активного ревматичного кардиту згідно нових діагностичних критеріїв. При веденні хворого важливо розрізнити повторний кардит і декомпенсацію прогресуючого клапанного ураження серця як причину симптомів ХСН, тому що застосування стероїдів при гострому кардиті може зберегти життя хворому, а їх застосування при ХРХС не є доцільним. За відсутності ХСН повторні ураження серця можуть протікати взагалі безсимптомно, в такому випадку діагноз кардиту стає ще більш складним, особливо при відсутності чітких даних щодо наявності і виду попереднього ураження серця. Важливо відмітити, що за рекомендаціями ВООЗ субклінічне ураження серцевих клапанів, яке виявляється лише при ехокардографічному дослідженні не може розглядатись як діагностичний критерій ревмокардиту; цінність ЕхоКГ за рекомендаціями

ВООЗ визначається можливістю і необхідністю проведення моніторингу стану клапанного апарату в динаміці спостереження, що полегшує діагностику РЛ та повторних кардитів. Згідно рекомендацій ВООЗ достатніми технічними параметрами для діагностики навіть ураження клапанів серця володіють методи 2D-кольорового доплерівського ЕхоКГ, в М-режимі. Гострий ревматичний кардит характеризується розтягненням фіброзного кільця серцевого клапана, розтягненням хорд, що приводить до пролапсу передньої (частіше) або задньої створки мітрального клапана; іноді розвивається розрив хорди. Гострий процес часто супроводжується утворенням вузликів та кошлатістю країв клапану; в хронічній фазі відбувається потовщення хорд та клапану, фіброз, склероз та кальцифікація.

Задачі ехокардіографічного обстеження при встановленні діагнозу РЛ/ХРХС [2, 15]:

- визначення ступеню мітральної, аортальної, трикуспідальної недостатності;
- визначення ступеню комбінованої вади (стеноз із недостатністю);
- виявити субклінічний ревматичний вальвуліт;
- визначити механізм клапанної регургітації (пролапс, розширення фіброзного кільця та ін.);
- визначити розміри лівого шлуночка та його функціональні показники;
- визначити наявність перикардіального випоту;
- визначити наявність ураження клапанів, яке не може бути виявлено аускультативно з-за наявності клінічного шуму тертя перикарду;
- діагностувати вроджену ваду серця як причину серцевих шумів (двостворковий аортальний клапан, вроджені аномалії мітрального клапана);
- підтвердити нормальну структуру і функцію клапанів при фізіологічному шумі в серці;
- визначити морфологічні та функціональні зміни клапанного апарату, міокарда, перикарда в динаміці спостереження.

Субклінічний кардит встановлюється на основі ехокардіографічного виявлення мінімальних необхідних ознак вальвуліту, запропонованих Всесвітньою Федерацією кардіологів (ВФК) [2, 15] (таблиця 2).

Таблиця 2

МІНІМАЛЬНІ ЕХОКАРДІОГРАФІЧНІ КРИТЕРІЇ ПАТОЛОГІЧНОЇ РЕГУРГІТАЦІЇ НА СЕРЦЕВИХ КЛАПАНАХ (КЕРІВНИЦТВО ВФК, 2012)

Патологічна мітральна регургітація (необхідне виявлення всіх критеріїв)	Патологічна аортальна регургітація (необхідне виявлення всіх критеріїв)
1. прослідковується у двох вимірах	1. прослідковується у двох вимірах
2. довжина потоку 2 см.* хоча б в одному вимірі	2. довжина потоку ≥ 1 см.* хоча б в одному вимірі
3. пікова швидкість ≥ 3 м/с	3. пікова швидкість ≥ 3 м/с
4. пан-систолічний потік хоча б в одній розгортці	4. пан-діастолічний потік хоча б в одній розгортці

*довжина потоку регургітації вимірюється від *vena contracta* до останнього пікселя регургітації (синього або червоного) без застосування збільшення розмірів на екрані (рівень доказовості В).

Виявлення регургітації при ЕхоКГ на клапанах правих відділів серця не відноситься до критеріїв ревматичного кардиту, якщо не супроводжується змінами мітрального і /або аортального клапану (рівень доказовості: С) [15].

Перикардит клінічно діагностується при наявності шуму тертя перикарду; проявляється болями в грудній клітці, дистанційними серцевими шумами, збільшенням розмірів серця при наявності випоту. Шум тертя перикарду може маскувати аускультативну картину ураження клапанів; діагностичне значення також має ехокардіографічне обстеження, при цьому необхідно також одночасне підтвердження наявного одночасного

ураження клапанів серця. Наявність перикардиту є діагностичним критерієм кардиту як при першій, так і при повторних атаках РЛ [1, 2, 15].

Міокардит без ознак ураження клапанів в більшості випадків не є проявом ревматизму, і не розглядається як ознака для діагностики ревмокардиту; клінічна картина ХСН і збільшення серця при рентгенологічному дослідженні являються ознаками ураження міокарду, однак при цьому слід пам'ятати, що поява симптомів ХСН може бути також пов'язана із важким клапанним ураженням без міокардиту. Для підтвердження ревматичного характеру міокардиту необхідним є одночасне виявлення ураження клапанів серця (при виключенні інфекційного ендокардиту) [2, 15].

Необхідно відмітити, що результати сучасних інвазивних (біопсія) та неінвазивних (радіонуклідні діагностика, визначення маркерів ушкодження міокарду лабораторними методами) методів дослідження, а також результати патогістологічних досліджень вказують на відсутність класичного міокардиту (за критеріями Далласа) у хворих на гострий ревмокардит; відсутні в сироватці крові також і маркери міокардіального ушкодження (трипоніни) [7].

Ураження суглобів: артрит є одним із найчастіших проявів ревматизму (відноситься до великих діагностичних критеріїв, зустрічається у близько 75% пацієнтів) проявляється від артралгії до важкого артриту; у старших вікових групах (юнацький та дорослий вік), серед яких розвиток кардиту і хорей зустрічається рідше, артрит є найчастішим проявом, що відноситься до великих критеріїв. Типовий артрит при РЛ проявляється мігруючим поліартритом великих суглобів (часто із ураженням колін і гомілковостопних суглобів); ураження променево-зап'ясткових, ліктьових, плечових та кульшових суглобів зустрічається рідше; мілких суглобів кистів, стоп і шиї – ще рідше. Уражені суглоби зазвичай гарячі, червоні та припухлі, болючі на дотик; в синовіальній рідині виявляється збільшена кількість лейкоцитів. Запальний процес мігрує по суглобах і закінчується повним одужанням (в середньому на закінчення запального процесу в одному суглобі необхідно 2 тижні, поліартриту – місяць). У частини хворих артрит має нетиповий перебіг – із поступовим послідовним ураженням суглобів, або у вигляді моноартриту (при ранньому призначенні протизапальної терапії, коли ще не розгорнулась повна клінічна картина ГРЛ).

При оцінці пацієнта з підозрою на ГРЛ, слід пам'ятати, що перенесена стрептококова інфекція у частини хворих (близько 30%) може проявлятися розвитком постстрептокового поліартриту, який за сучасними уявленнями відноситься до реактивних артритів, а за своїм клінічним перебігом нагадує артрит/артралгію, притаманну ГРЛ і може поєднуватися із іншими симптомами, які є малими критеріями ГРЛ. Постстрептококовий реактивний артрит зазвичай починається через 10 днів після інфекції, вражає великі і малі суглоби та хребет, не має летючого мінливого характеру і не відповідає на застосування аспірину. З часом у деяких із цих пацієнтів діагностується клапанне ураження серця, - в такому випадку ретроспективно встановлюється діагноз ГРЛ, тому ВООЗ рекомендує відносити пацієнтів із реактивним артритом до діагнозу «можлива ГРЛ» (при виключенні всіх інших захворювань) і призначати їм вторинну профілактику, постійний лікарський нагляд із регулярною оцінкою стану серця, особливо хворим типового для ГРЛ віку у громадах із високою частотою ГРЛ та ХРХС [2, 8, 9, 15].

Ревматична хорея характеризується емоційною лабільністю, слабкістю м'язів та некоординованістю рухів із появою спастичних насильницьких рухів (характерним є ураження м'язів лиця, язика, кистів, стоп); прояви зникають уві сні і погіршуються при стресових ситуаціях; розвивається звичайно в пізні строки після перенесеної БГСА інфекції горла (декілька місяців); зазвичай ураження двобічне, із порушенням координаційних проб при неврологічному огляді, супроводжується змінами мілкої моторики, змінами почерку, гримасами, посмикуванням м'язів, що значно утруднює виконання свідомих направлених рухів; частіше зустрічається у дітей, особливо у дівчаток, практично не зустрічається і віці

старше 20 років; частота розвитку хореї при ГРЛ становить від 5-36%, при цьому у 25-75% хорея поєднується із кардитом, тому абсолютно необхідним є проведення ехокардіографічного обстеження всім пацієнтам із симптомами хореї. Симптоми хореї тривають в середньому 1-2 місяці, мають тенденцію до рецидивів при повторних атаках РЛ, потребують проведення дифдіагностики із іншими ураженнями нервової системи (токсичними, метаболічними, інфекційними, при системних аутоімунних захворюваннях, онкопатології) [1, 2, 4, 6, 7, 15].

Підшкірні (ревматичні) вузлики – рідкісний клінічний прояв РЛ на сучасному етапі (безболісні 0,5-2,0см в діаметрі рухливі підшкірні вузлики над суглобами, хребцями, в ахілових сухожилках, пі шкірою на голові; виявляються у 2% хворих); часто поєднуються із кардитом; зникають за 1-2 тижні.

Кільцевидна еритема - специфічна для РЛ висипка у вигляді червоної еритеми або папул на тулубі або кінцівках (практично ніколи – на обличчі) із просвітленням в центрі, зникає при натисканні; не супроводжується болем або зудом; зустрічається рідко (у близько 2% хворих на РЛ), не реагує на застосування протизапальних препаратів.

В таблиці 3 наведено основні характеристики великих та малих клінічних проявів РЛ.

Таблиця 3

КЛЮЧОВІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЕЛИКИХ І МАЛИХ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ
(КРИТЕРІЇВ) РЛ

Критерій	Характеристика при РЛ
Артрит	Найчастіший великий критерій РЛ, вражає великі суглоби (найчастіше – коліна і гомілковостопні); поліартрит має мігруючий асиметричний характер, дуже болісний; швидко покращується при лікуванні НПЗЗ
Ревматична хорея	Нечастий критерій, зустрічається переважно у дівчаток підліткового віку; проявляється у вигляді мілких посіпувань і некоординованих рухів, вражає лице, язик, стопи, кисті; проходить уві сні. Всім хворим із хореєю необхідним є проведення ЕхоКГ
Кардит	Клінічно найчастіше проявляється голо систолічним шумом на верхівці серця +/- сердньодіастолічний або ранній діастолічний шум на основі серця при аускультатії по лівій парастернальній лінії
Ревматичні вузлики	Рідкісний але високо специфічний прояв, практично завжди поєднується із кардитом; проявляється безболісними рухливими щільними округлими утворами під шкірою над суглобами, в скальпі, ахіловому сухожилку.
Кільцевидна еритема	Досить нечастий на сучасному етапі але високо специфічний прояв у вигляді безболісної еритематозної яскраво-червоної висипки із світлим центром на тулубі і кінцівках; не супроводжується свербінням.
Підвищені гострофазові лабораторні показники запалення	ШОЕ \geq 30мм/год і СРБ \geq 30мг/л є діагностичним критерієм (рівень доказовості: D); рівень СРБ підвищується і зменшується швидше ніж рівень ШОЕ.
Артралгія	Болючість суглобів без об'єктивних ознак запалення при огляді (того ж характеру, що і артрит)
Лихоманка	Підвищення температури тіла, визначене у роті чи у прямій кишці, що перевищує 38°C (при огляді або в анамнезі даного захворювання) є діагностичним критерієм

ЕКГ	Вікова норма тривалості інтервалу PR: 3-12 років $\leq 0,16$ с, 12-16 років $\leq 0,18$ с; 17 років і старше $\leq 0,2$ с. при виявленні подовженого інтервалу PR необхідно повторити ЕКГ через 1-2 міс., якщо він повернувся до норми – найбільш вірогідно пацієнт переніс РЛ
Докази перенесеної стрептококової інфекції	На момент розвитку РЛ лише 10-11% мають позитивний результат посіву із горла на БГСА, тому основним методом підтвердження стрептококової інфекції є визначення антистрептококвих антитіл (АСЛ-О, антиДНКаз В); АСЛ-О залишається підвищеним протягом 4-6 тижнів, антиДНКаз В – 6-8 тижнів після перенесеної інфекції. Підвищений титр хоча б одного виду антистрептококвих антитіл є діагностичним критерієм РЛ. При нормальному значенні першого аналізу необхідно повторити дослідження через 2 тижні.

При огляді пацієнта із підозрою на РЛ, необхідним є визначення спектру захворювань для проведення дифдіагностики (таблиця 4).

Таблиця 4

ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ДІАГНОЗ НАЙБІЛЬШ ЧАСТИХ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ГРЛ

Поліартрит і лихоманка	Кардит	Хорея
Септичний артрит	Фізіологічний шум в серці	СЧВ
Системні захворювання сполучної тканини	Пролапс мітрального клапана	Медикаментозна інтоксикація
Вірусний артрит	Вроджена вада серця	Хвороба Вільсона
Реактивний артрит	Бактеріальний ендокардит	Енцефаліт
Хвороба Лайма	Гіпертрофічна кардіоміопатія	Сімейна хорея
Лімфома або лейкоз	Вірусний або ідіопатичний міокардит	Васкуліт
Мікрокристалічний артрит	Перикардит: вірусний або ідіопатичний	Пухлина
		Хвороба Лайма
		Тік

На сучасному етапі продовжується обговорення необхідності включення до спектру постстрептококових захворювань нових захворювань, наприклад синдрому PANDA (дитячі аутоімунні нейропсихіатричні розлади, асоційовані із стрептококовою інфекцією). Деякими дослідниками не виключається, що наслідком активної стрептококової інфекції може стати формування obsesивно-компульсивних розладів або тіків (також пов'язаних із аутоімунними реакціями), однак на сьогодні, за визначенням експертів ВООЗ недостатньо даних для віднесення такого синдрому до спектру ревматичних проявів, пацієнтам із цією патологією проведення додаткових обстежень (титрів анти стрептококових антитіл, посіву із горла, ЕхоКГ) не показано [2, 10, 12, 15].

Необхідні обстеження при підозрі на РЛ

- кількість лейкоцитів периферичної крові;
- ШОЕ;
- рівень С-реактивного білку;
- посів крові (за фебрильної лихоманки);
- ЕКГ (при виявленні порушень ритму, подовження інтервалу P-R – повторити через 2 тижні, якщо зміни продовжуються – знову повторити через 2 місяці);
- рентгенографія органів грудної клітки;

- ЕхоКГ (якщо патології не виявлено, оцінити необхідність повторного обстеження через 1 місяць);
- мазок із горла для діагностики стрептококової групи А інфекції;
- визначити титр антистрептококвих антитіл (АСЛ-О, антиДНКаз В; повторити через 10-14 днів, якщо перший результат негативний або сумнівний).

Додаткові обстеження проводяться в рамках дифдіагностики, в залежності від особливостей клінічної картини та результатів необхідних обстежень.

Ведення пацієнта та лікування

Діагноз ГРЛ або повторної РЛ є показанням до госпіталізації (рівень доказів: D) [2, 9, 15] для підтвердження діагнозу і проведення дифдіагностики, проведення ехокаріографічного моніторингу, лікування проявів ревматичної атаки, СН, призначення антибіотикопрофілактики та проведення навчання пацієнта і родини. На жаль, призначення будь-якої терапії при лікуванні ГРЛ (окрім лікування СН, якщо потрібно) не зменшує частоти розвитку та важкості кардиту, однак адекватна антибіотикотерапія і антибіотикопрофілактика є основним фактором попередження повторних атак, які сприяють більш швидкому і серйозному ураженню серця.

В стаціонарі всім пацієнтам слід провести необхідні обстеження (дивись перелік вище), за наявності показань – додаткові обстеження і підтвердити діагноз. Всім хворим призначається ліжковий режим (при ураженні серця – на 4 тижні або до нормалізації показників активності запального процесу, у хворих без кардиту – в залежності від інших симптомів, наприклад вираженості артриту/артралгій. Рівень доказовості D), рекомендується визначати життєві показники (АТ, ЧСС, частота дихання, температура тіла) 4 рази на добу; щотижневе зважування за відсутності кардиту, щоденне – при його наявності. Призначається збалансована дієта з обмеженням рідини та солі у випадку СН, обмеженням калорійності і випадку ожиріння. До взяття посівів та мазків пацієнтам із непідтвердженим діагнозом, в основному, призначається парацетамол для лікування лихоманки та болів у суглобах.

В таблиці 5 наведено перелік та режим застосування медикаментозних засобів для лікування РЛ.

Таблиця 5

МЕДИКАМЕНТОЗНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЛ ТА РЕЖИМИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

Препарат	Показання	Режим застосування	Тривалість
Бензат пеніцилін G Або	Лікування БГСА-інфекції	600 ОД в/м (при масі тіла до 27кг) 1 200 000 ОД (при масі тіла більше 27 кг)	Одна доза
Феноксиметилпеніцилін або	Початкове лікування БГСА-інфекції	Діти: 250мг 2 р/д Дорослі: 500мг 2р/д	10 днів
Еритроміцин (тільки при алергії на пеніцилін)		Діти: 12,5мг/кг/д (до 500мг/д) Дорослі: 500мг 2 р/д	10 днів
Парацетамол	Артрит/артралгія, лихоманка	60мг/кг/д (макс: 4г/д), іноді до 90мг/кг/д	До покращення або призначення НПЗЗ
Аспірин	Артрит або виражена артралгія після підтвердження діагнозу РЛ	Початкова доза: 50-60мг/кг/д із підвищенням за необхідності до 80-100мг/кг/д (4-8г/д для дорослих) в 4-5 прийомів.	До стійкого покращення симптомів (декілька тижнів)

Аспірин		Зменшувати дозу або відмінити препарат при розвитку ГРВ для запобігання синдрому Рея, вакцинувати дітей від грипу перед застосуванням	
Напроксен	Артрит або виражена артралгія при підтвердженому діагнозу РЛ	10-20мг/кг/д (макс: 1250мг/д) за 2 прийоми	До стійкого покращення симптомів
Ібупрофен	Артрит або виражена артралгія при підтвердженому діагнозу РЛ	30мг/кг/д (макс: 1600мг/д) за 3 прийоми	До стійкого покращення симптомів
Преднізон або преднізолон	Важкий кардит, СН, ексудативний перикардит (особливо за неможливості проведення хірургічного лікування в гострому періоді)	1-2мг/кг/д (макс:80мг/д), із поступовим зменшенням дози, якщо приймається більше 7 днів	Зазвичай 1-3 тижні
Фуросемід (per os, в/в, в/м)	СН	Діти: 1-2мг/кг (стартова доза), потім 0,5-1мг/кг кожні 6-24 години (макс: 6мг/кг/д); Дорослі: 20-40мг кожні 6-24 години до 250-500мг/кг/д	До покращення і стабілізації СН; покращення проявів кардиту
Спіронолактон (per os)	СН	1-3мг/кг/д (макс. 100-200мг/д) за 1-3 прийоми	До стабілізації і покращення СН і кардиту
Еналаприл (per os)	СН	Діти: 0,1мг/кг/д за 1-2 прийоми, із поступовим збільшенням дози протягом 1-2 тижнів (макс. 1мг/кг/д в 1-2 прийоми) Дорослі: перша доза 2,5мг/д, підтримуюча доза 10-20мг/д (макс. 40мг/д)	До стабілізації і покращення СН і кардиту
Каптоприл (per os)	СН	Діти: початкова доза 0,1мг/кг 3 р/д; поступово збільшувати дозу під контролем АТ до 0,5-1мг/кг 3 р/д (макс. 2мг/кг 3 р/д) Дорослі: початкова доза:2,5-5мг, підтримуюча доза 25-50мг 3 р/д	До стабілізації і покращення СН і кардиту

Лізиноприл (per os)	СН	Діти: 0,1-0,2мг/кг 1 р/д (до 1мг/кг/д) Дорослі: 2,5-20мг/д (макс. 40мг/д)	До стабілізації і покращення СН і кардиту
Дігосин (в/в, per os)	СН/фібриляція передсердь	Діти: перша доза: 15мг/кг, потім 0,5мг/кг через 6 годин, потім 3-5мг/кг на прийом. Дорослі: 125-250мг/д	По необхідності
Карбамазепін	Важка хорея	7-20мг/кг/д за 3 прийоми	До стабільної відсутності симптомів протягом декількох тижнів
Вальпроєва кислота	Важка хорея (може впливати на метаболізм саліцилатів)	15-20мг/кг/д за 3 прийоми	До стабільної відсутності симптомів протягом декількох тижнів

При встановленні діагнозу «можлива ГРЛ» хворому призначається вторинна антибіотикопрфілактика БГСА (від 12міс до 10 років, в залежності від результатів подальшого спостереження за хворим); при появі симптомів або щорічно – огляд лікарем загальної практики, ЕхоКГ, ЕКГ, огляд вузького спеціаліста [2, 15].

Профілактика РЛ.

1. *Популяційна профілактика:* широкий спектр соціальних та економічних заходів, покращення середовища проживання для попередження або зменшення впливу БГСА на популяційному рівні. Популяційна профілактика передбачає, зокрема, покращення умов проживання, підготовку кваліфікованих медичних спеціалістів та забезпечення необхідної доступної медичної допомоги для всіх.

2. *Первинна профілактика:* зменшення передачі, інфікування, захворюваності і носійства БГСА-інфекції для попередження розвитку ГРЛ у окремої людини. Основним заходом первинної профілактики є діагностика і лікування БГСА-фарингіту/тонзиліту.

Фарингіт/тонзиліт.

Найбільш частим збудником запалення зіву є вірусна інфекція (70-80% випадків), на бактеріальний фарингіт/тонзиліт, викликаний стрептококами групи А, хворіють 20-30% дітей шкільного віку та 5-20% дорослих. За визначенням ВООЗ лише пацієнти із БГСА інфекцією та підвищеним титром антистрептококових антитіл являють собою групу ризику по розвитку ГРЛ/ХРХС та є джерелом передачі інфекції найближчому оточенню, в той час, як пацієнти із БГСА без підвищених титрів антитіл визначаються як здорові носії. Інфекція швидко передається (в основному, повітряно-крапельним шляхом, рідше – через їжу або воду) серед членів родини, інших колективів (школи, гуртки, військові колективи та ін.) із піком захворюваності серед дітей, підлітків та дорослих молодого віку (до 25 років); серед дорослого населення в групі ризику – ті, хто мають дітей або працюють із дітьми [1, 2, 9, 10, 14, 15].

Вірусні фарингіти та ангіни не потребують лікування антибактеріальними препаратами, а запалення, викликане стрептококами, в особливості, БГСА, потребують такого лікування (інші випадки бактеріальних інфекцій зіву зазвичай також не потребують призначення антибіотиків, окрім досить нечастих випадків дифтерії та гонореї), тому дифдіагностика вірусного і БГСА-фарингіту/тонзиліту посідає важливе місце в профілактиці ГРЛ/ХРХС, що

дозволяє також зменшити кількість необґрунтованих призначень антибактеріальних препаратів і знизити ризик формування антибіотикорезистентності у звичайних збудників.

Згідно рекомендацій Американської академії сімейних лікарів (2010р.), Американського товариства інфекційних захворювань (2012р.) [1, 3] клінічна діагностика БГСА не є доцільною, натомість необхідно:

1) взяття мазків із горла для виявлення БГСА методом швидкого тесту на антигени стрептококу (ШТА) і/або культурологічним методом (КМ) у всіх випадках болю в горлі, окрім тих, де клінічна картина складається з усіх симптомів, характерних для вірусного захворювання (ринорея, кашель, виразковий стоматит і/або охриплість голосу), при цьому у дітей та підлітків негативний результат ШТА повинен обов'язково бути підтверджений результатом КМ; при позитивному результаті ШТА КМ не потрібен. (Рівень доказовості: високий, сила рекомендацій: сильна);

2) проведення підтверджуючого дослідження КМ при негативному результаті ШТА у дорослих не потрібне, оскільки частота БГСА у дорослих із гострим фарингітом і ризик розвитку ГРЛ – низькі (Рівень доказовості: середній, сила рекомендації: сильна);

3) визначення титрів антистрептококових антитіл не повинно застосовуватись в діагностиці інфекції горла, тому що відображає перенесену інфекцію, і не актуальну причину фарингіту. (Рівень доказовості: високий, сила рекомендацій: сильна).

Проводити дослідження на БГСА не слід наступним категоріям пацієнтів із гострим фарингітом/тонзилітом:

1) Дітям та дорослим із усіма клінічними ознаками вірусної інфекції (див. вище, рівень доказовості: високий, сила рекомендацій: сильна);

2) дітям до 3-х років, за виключенням тих дітей, які тісно контактують із старшими дітьми, які мають БГСА-інфекцію (рівень доказовості: середній, сила рекомендацій: сильна);

3) діагностичні дослідження та емпіричне лікування не рекомендуються безсимптомним особам, які контактували із хворими на БГСА (рівень доказовості: середній, сила рекомендації: сильна);

4) моніторинг БГСА після закінчення антибактеріальної терапії шляхом ШТА або КМ загалом не рекомендується за виключенням деяких особливих випадків (рівень доказовості: високий, сила рекомендації: сильна);

5) до особливих випадків належать випадки повторних симптомів БГСА-інфекції горла, що виникають після закінчення антибіотикотерапії, або не зникають при лікуванні (зазвичай навіть без лікування симптоми зменшуються і зникають протягом декількох днів), таких пацієнтів слід розглядати як антибіотик-нечутливих, або носіїв БГСА із частими вірусними фарингітами (рівень доказовості: середній, сила рекомендації: сильна);

6) носії БГСА загалом не потребують антибіотикотерапії, тому що зазвичай мають низький ризик розвитку ГРЛ/ХРХС і не являються джерелом інфікування контактних осіб (рівень доказовості: середній, сила рекомендації: сильна). Носії БГСА набагато частіше є нечутливими до лікування амоксициліном і пеніциліном, ніж хворі на гострий БГСА фарингіт. Однак в окремих випадках носіям БГСА призначається антибіотикотерапія для ерадикації БГСА: при спалахах ГРЛ, пост стрептококового гострого гломерулонефриту, інвазивних стрептококових інфекціях в колективі; пацієнтам із сімейним анамнезом ГРЛ або перенесеною атакою ГРЛ; пацієнтам, яким планується тонзилектомія як засіб ерадикації БГСА; пацієнтам, які бажають провести ерадикаційну терапію БГСА;

7) не рекомендується застосовувати тонзилектомію як єдиний засіб для зменшення частоти БГСА-тонзиліту (рівень доказовості: високий, сила рекомендації: сильна).

1. В лікуванні гострого БГСА фарингіту/тонзиліту також часто доцільною є додаткова медикаментозна терапія: наприклад, призначення нестероїдних протизапальних препаратів, таких як парацетамол та інших для контролю симптомів помірною або важкого перебігу фарингіту на тлі антибіотикотерапії (рівень доказовості: високий, сила рекомендації: сильна).

2. Необхідно уникати призначення аспірину при лікуванні дітей (рівень доказовості: середній, сила рекомендації: сильна).

3. Призначення глюкокортикоїдів не рекомендується (рівень доказовості: середній, сила рекомендації: слабка).

Таблиця 7

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ГОСТРОГО БГСА ФАРИНГІТУ/ТОНЗИЛІТУ

Препарат, шлях введення	Дозування	Тривалість	Рівень доказовості/ сила рекомендації
Для хворих без алергії на пеніцилін: -феноксиметилпеніцилін, перорально	Діти: 250мг 2-3 рази на день, підлітки і дорослі: 250мг 4 рази на день, або 500мг 2 рази на день	10 днів	1В/ сильна
- амоксицилін, перорально	50мг/кг 1 раз на день (максимально: 1000мг), або 25мг/кг (максимально 500мг) 2 рази на день	10 днів	1В/ сильна
- бензатинпеніцилін G внутрішньом'язево	При масі тіла до 27 кг: 600Од, при більшій масі – 1 200 000 Од	Одноразово	1В/ сильна
Для хворих із алергією на пеніцилін: - цефалексин, перорально	20мг/кг 2 рази на день (максимально 500мг на прийом)	10 днів	1В /сильна
- цефадроксил, перорально	30мг/кг 1 раз на день (максимально 1000мг)	10 днів	1В/ сильна
-кліндаміцин, перорально	7мг/кг 3 рази на день (максимально 300мг на прийом)	10 днів	2аВ/ сильна
-азітроміцин, перорально	12мг/кг один раз на день (максимально 500мг)	5 днів	2аВ/ сильна
-кларитроміцин, перорально	7,5мг/кг 2 рази на день (максимально 250мг на прийом)	10 днів	2аВ/ сильна

Можливим є застосування місцевих медикаментозних засобів для полегшення болю і запалення (спреї, ополіскувачі та ін.), однак їх вплив на перебіг інфекції достатньо не вивчений, окрім того, препарати для полоскання можуть становити загрозу захлинання у дітей.

3. Вторинна профілактика.

Представляє собою тривале застосування антибактеріальної терапії у пацієнтів, які перенесли ГРЛ або мають ХРХС для запобігання колонізації верхніх дихальних шляхів БГСА і попередження повторних ревматичних атак.

План вторинної профілактики повинен також включати:

- навчання пацієнтів та членів родини
- підтримка прихильності до лікування
- координація різних видів допомоги, локальних, регіональних, національних програм
- забезпечення контролю, спостереження і регулярного оцінювання пацієнта
- скринінг недіагностованої ХРХС
- профілактика інфекційного ендокардиту

основою вторинної профілактики є застосування препаратів пеніциліну тривалої дії (згідно міжнародних рекомендацій – бензатин бензилпеніцилін G), який призначається глибоко в/м в дозі 600 Од (діти із масою тіла до 20-30кг) або 1 200000 Од (всі інші пацієнти)

1 раз на 4 тижні (в деяких випадках – 1 раз на 3 тижні) – рівень доказовості: 1А; або феноксиметилпеніцилін перорально 250мг 2 рази на день (рівень доказовості: 1В). При алергії на пеніцилін препаратами другої лінії є сульфонаміди; використовують сульфодіазін, сульфоаксин, сульфоксазол в дозі 500мг/добу (діти із масою тіла до 30кг), або 1000мг/добу (інші пацієнти) – рівень доказовості 1С; альтернативою пеніциліну також є еритроміцин, який призначається по 250мг 2 рази на день, рівень доказовості – 1С.

Тривалість антибіотикопрфілактики (згідно рекомендацій Американської асоціації серця, 2011р):

- хворим після перенесеної РЛ із кардитом із ХРХС – 10 років або до досягнення 40 років (що більш тривало),
- хворим після перенесеної РЛ з кардитом без ХРХС – 10 років або до досягнення віку 21 року (що більш тривало)
- хворим після перенесеної РЛ без кардиту – 5 років або до досягнення віку 21 року (що більш тривало).

Згідно рекомендацій ВООЗ тривалість антибіотикотерапії після хірургічного втручання на клапанах, при важкій ХРХС повинна бути по життєвою; водночас, наголошується на необхідності оцінки всіх можливих додаткових факторів, в тому числі, соціальних та економічних при визначенні тривалості вторинної профілактики як на національному, так і на регіональному та індивідуальному рівні.

При розвитку гострої стрептококової інфекції на тлі вторинної профілактики додатково призначаються бета-лактамі антибіотики (рекомендується кліндаміцин).

Хворі із ревматичним ураженням серцевих клапанів/ після операції на клапанах/із протезованим клапаном відносяться до групи високого ризику розвитку інфекційного ендокардиту (ІЕ). Для профілактики ІЕ застосовуються антибіотики при проведенні деяких медичних втручань. Такими втручаннями є: екстракція зуба, периодонтальні маніпуляції, втручання на яснах, імплантація зубів, перше застосування ортодонтичних механізмів, чистка зубів стоматологом (при виділенні крові), ендодонтичні процедури, внутрішньо сухожилльні ін'єкції (знеболення); бронхоскопія жорстким бронхоскопом, хірургічні втручання на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів (наприклад, тонзилектомія), склеро терапія при варикозному розширенні вен стравоходу, розширення стравоходу при його стриктурах; хірургічні втручання на кишечнику, міліарному тракті, простаті; цистоскопія і уретеродилатація.

Для профілактики ІЕ у випадках проведення стоматологічних процедур або втручань на слизовій оболонці дихальних шляхів та стравоходу використовують: амоксицилін (1 доза перорально) або ампіцилін (1 дозі парентерально), або кліндаміцин (1 доза), цефалексин/цефадроксил (1 доза перорально) чи цефазолін (1 доза парентерально). При виконанні втручань на слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, статевих органах або сечовивідній системі призначають ампіцилін із гентаміцином (при високому ризику, 2 дози), при алергії на пеніцилін – ванкоміцин із гентаміцином (1 доза); амоксицилін або ампіцилін (середній ризик, 1 доза); ванкоміцин (1 доза при алергії на пеніцилін і середньому ризику).

Література

1. Armstrong C. AHA guidelines on prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis / C. Armstrong// Am Fam Physician. – 2010. – N81(3). –p. 346-359.
2. Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease (2nd edition) / RHDAustralia (ARF/RHD writing group), National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand // 2012.-135p.
3. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by infectiouse diseases society of America / S.T. Shulman, A. L. Bisno, H. W. Clegg [et al.] // Clin Infect Dis. – 2012. – N9. – p. 7-17.

4. Clinical presentation of rheumatic fever in an endemic area / M. Cann, A. A. Sive, R. E. Norton [et al.] // *Arch Dis Child* . - 2010. - **N95**(6). - p. 455-457.
5. Evidence for lack of myocardial injury in children with acute rheumatic carditis / R. Williams, L. L. Minich, R. E. Shaddy [et al.] // *Cardiol. Young*. - 2002. – N **12**(6). - p. 519-523.
6. First-episode versus recurrent acute rheumatic fever: is it different? / A. Rayamajhi, D. Sharma, U. Shakya [et al.] // *Pediatr Int*. - 2009. – N **51**(2). - p. 269-75.
7. Krishna R. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: the last 50 years / R. Krishna, R. Tandon // *Indian J Med Res*. – 2013. – N137. – p. 643-658.
8. No increased risk of valvular heart disease in adult poststreptococcal reactive arthritis / J. van Bommel, V. Delgado, E. R. Holman [et al.] // *Arthritis Rheum*. - 2009. - N **60**(4). - p. 987-93.
9. 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. Gerber, R. S. Baltimore, C. B. Eaton [et al.] // *Circulation*. - 2009. – N **119**(11). - p. 1541-1551.
10. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessivecompulsive symptoms: a prospective longitudinal study / J. Leckman, R. A. King, D. L. Gilbert [et al.] // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*/ - 2011. – N **50**(2). - p. 108-118.e3.
11. The efficacy of echocardiographic criteria for the diagnosis of carditis in acute rheumatic fever / I. Vijayalakshmi, R. O. Vishnuprabhu, N. Chitra [et al.] // *Cardiol Young*. - 2008. - N**18**(6). - p. 586-592.
12. The prevalence of neuropsychiatric disorders in sydenham's chorea / K. Ridel, T. D. Lipps, D. L. Gilbert [et al.] // *Pediatr. Neurol*. - 2010. - N **42**(4). - p. 243-248.
13. The return of acute rheumatic fever in young adults / M. Wallace, P.D. Garst, T. J. Papadimos [et al.] // *JAMA*. - 1989. - N **262**(18).- p. 2557-2561.
14. The utility of rapid antigen detection testing for the diagnosis of streptococcal pharyngitis in lowresource settings. / A. Rimoin, C. L. Walker, H. S. Hamza, [et al.] // *Int. J. Infect. Dis*. - 2010. -N **14**(12). - p. e1048-1053.
15. World Health Organization. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation, Geneva, 29 October–1 November 2001. WHO technical report series 923 2004 / www.who.int/entity/cardiovascular_diseases/resources/trs923/en/.
16. Волосовець О.П. Гостра ревматична лихоманка як проблема сучасної дитячої ревматології / О.П. Волосовець // *Здоровье ребенка*. – 2010. –№3(24). – С. 3-11.
17. Отвагин И. В. Современные аспекты диагностики инфекций, вызванных стрептококками группы А / И.В. Отвагин, Н.С. Соколов // *Клин микробиол антимикроб химиотер*. – 2001. – Т.13, №3. – с. 223-229.