

УДК 616.72-002.771

НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ГОСТРУ РЕВМАТИЧНУ ЛИХОМАНКУ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ (КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ)

Тихонова С.А., Бугерук В.В.

Одеський національний медичний університет

Клінічна лекція надає сучасну наукову інформацію щодо етіології, патогенезу, класифікації гострої ревматичної лихоманки. Обговорюються особливості клінічного перебігу та діагностики захворювання. Розкриті підходи до терапії, первинної та вторинної профілактики гострої ревматичної лихоманки, правила диспансерного ведення хворих в практиці сімейного лікаря.

***Ключові слова:** гостра ревматична лихоманка, етіопатогенез, діагностика, лікування, профілактика, практика сімейного лікаря.*

Ревматичні хвороби в структурі первинної інвалідності та тимчасової втрати працездатності серед захворювань внутрішніх органів займають друге місце. Саме тому глибокий розгляд сучасних питань ревматології під час підготовки сімейних лікарів має важливе значення [1]. Підвищена увага лікарів загальної практики сімейної медицини до ранньої діагностики, адекватної терапії та активної профілактики гострої ревматичної лихоманки (ГРЛ) збільшує ефективність лікування, попереджує незворотні серцеві та мозкові ураження та зменшує ризик інвалідизації хворих.

Протягом останніх років більш давня назва захворювання «ревматизм» замінена на «ревматичну лихоманку». Така назва більше акцентує увагу лікаря на інфекційний характер захворювання, необхідність встановлення зв'язку із стрептококом та призначення антибіотиків для ерадикації інфекції в гострій стадії для первинної профілактики, для попередження повторних атак та ускладнень при вторинній профілактиці. Сучасна наука визначає ГРЛ (кодується за МКХ-10 I00-I02) як післяінфекційне ускладнення А-стрептокової тонзиліту чи фарингіту у вигляді системного запального захворювання сполучної тканин із переважною локалізацією в серцево-судинній системі (ревмокардит), суглобах (мігруючий поліартрит), центральній нервовій системі (хорея) та шкірі (кільцеподібна еритема, ревматичні вузлики) [2]. Захворювання виникає в осіб молодого віку від 7 до 15 років з генетичною схильністю та пов'язане з автоімунною реакцією організму на антиген стрептокока та перехресною реактивністю зі схожими автоантигенами вражених тканин людини завдяки реалізації феномену молекулярної мімікрії [3].

Розповсюдженість ГРЛ в Україні за даними 2006 р. [4] визначалась, як 28,6 хворих на 100 тисяч населення; частота розвитку серцевих вад – 60-70 на 100 тисяч населення. Протягом останнього століття в зв'язку з покращенням соціально-економічних умов, застосуванням антибіотиків захворюваність та смертність від ГРЛ зменшилась. Проте захворювання продовжує залишатись важливою медико-соціальною проблемою, зокрема через спалахи стрептококової інфекції (в США в 1985-1987 рр., в Росії – 1989-1994 рр.) та можливого важкого перебігу захворювання включно до фатальних наслідків [5, 6].

В сучасних умовах перебіг ГРЛ має певні особливості. Спостерігається тенденція до підвищення захворюваності в більш старшому віці (20-30 років). Збільшилась частота випадків з латентним та затяжним перебігом, малосимптомним та моноорганичним ураженням. Частота ушкодження серцевих клапанів зменшилась. Однак, цитуючи J.Rotta,: «Ревматизм не зникне, поки циркулює β -гемолітичний стрептокок групи А» [4].

ГРЛ розвивається після перенесеної стрептококової інфекції, зумовленої «ревматогенними штамами β -гемолітичного стрептококу групи А (БГСА) (M1, M3, M5, M18, M24) у вигляді ангіни та фарингіту. Для розвитку ГРЛ має значення і пряма токсична дія кардіотропних ферментів БГСА і імунна відповідь на антигени БГСА з ушкодженням антигенів власних тканин хворого. Ревматогенні штами БГСА відіграють роль пускового механізму, джерела антигенемії. Вони селективно тропні до тканин носоглотки, здатні індукувати синтез типоспецифічних антитіл, висококонтagioзні. На поверхні БГСА знаходяться великі молекули М-протеїну з характерною генетичною структурою та епітопами, які перехресно реагують з міозином, синовіальними оболонками, сарколемою, мозком макроорганізму. М-протеїн має властивості супер-антигену, що індукує автоімунний ефект. Набута автоімунна реакція підсилюється подальшим інфікуванням БГСА з перехресно-реактивними епітопами [2].

Генетичними маркерами розвитку ГРЛ можуть бути аллоантиген В-лімфоцитів, сімейна обтяженість по даному захворюванню, фенотип HLA групи В – HLA-11, В-35, DR-5, DR-7 та ін. Поєднання вразливого імунного статусу та вплив «ревматогенних» штамів інфекції збільшує ризик розвитку ГРЛ. Генетичну схильність до ГРЛ підтверджує більш частий розвиток ГРЛ в рідних братів та сестер хворого, один з батьків яких теж хворіє на ревматизм [7]. У монозиготних близнюків захворювання виникає більш часто, ніж у гетерозиготних. Хворі з ГРЛ частіше мають А(II) чи В(III) групи крові.

В розвитку ГРЛ виділяють три етапи. Спочатку виникає тонзиліт чи фарингіт, симптоми якого минають протягом тижня. На другому, приблизно двотижневому, етапі без клінічних проявів в тканинах продовжуються автоімунні процеси. На третьому етапі маніфестує типова ревматична атака з підвищенням температури тіла, гострим запаленням суглобів, ураженнями серця, серозних оболонок, судин, нервової системи. Типове ураження сполучної тканини при ГРЛ має 4 стадії. Перша стадія мукоїдного набухання триває 1-2 місяці,

характеризується дезорганізацією колагенових волокон. Оскільки патологічний процес на цій стадії має зворотній характер, дуже важливими є рання діагностика та невідкладне лікування таких хворих, що вимагає від сімейного лікаря високої ревматичної настороженості. Наступні стадії (фібриноїдних змін, проліферативних гранулематозних утворень, склеротичних рубців) мають незворотній характер.

Найбільш типовою локалізацією патологічного процесу в серці є мітральний клапан, рідше – аортальний та трикуспідальний. Ураження нервової системи зумовлено ревматичним запаленням в мозкових судинах. Патологічним субстратом малої хореї може бути ураження клітин смугастого тіла, субталамічних ядер, кори головного мозку та мозжечка. Ознаки васкуліту, ендотеліозу та локальної запальної інфільтрації знаходять при ураженнях шкіри та підшкірної жирової клітковини.

Клінічна класифікація ревматичної лихоманки передбачає виявлення у хворого основних (кардит, артрит, хорея, кільцеподібна еритема та ревматичні вузлики) та додаткових (лихоманка, артралгії, абдомінальний синдром, серозити) клінічних проявів. Документується розвиток серцевої вади, визначається стадія серцевої недостатності з визначенням стадії та функціонального класу за NYHA [2, 8].

Для діагностики ГРЛ застосовують класичні критерії Киселя-Джонсона, переглянуті Американської ревматологічною асоціацією в 1992 р [5]. 2 великих критерії або 1 великий з двома малими при наявності доказів попередньої БГСА-інфекції підтверджують високу ймовірність ГРЛ. До малих критеріїв в останні роки були додані лабораторні та електрокардіографічні (ЕКГ) ознаки (гострофазові реактанти, швидкість зсідання еритроцитів, позитивний С-реактивний білок, подовження інтервалу P-R на ЕКГ). Підтверджувати попередню А-стрептококову інфекцію може виділена із зіву культура, позитивний тест експрес-визначення А-стрептококового антигену, підвищені чи зростаючі титри протистрептококових антитіл [2].

Початок ГРЛ залежить від віку хворих. Для дітей молодшого та середнього шкільного віку характерним є гострий початок з фебрильною лихоманкою, асиметричними, «летючими» болями в великих, частіше колінних, суглобах та ознаки кардиту. Більш рідко спостерігається малосимптомний перебіг з домінуванням симптомів артрити, ще більш рідко – хореї. Для підлітків більш характерним є поступовий початок з артралгіями та кардитом. Клінічна картина ГРЛ також може бути мультिवаріантною [9]. Температурна реакція коливається від субфебрилітету до лихоманки. Клініка ревмокардиту включає ознаки вальвуліту, міокардиту, перикардиту. З'являється задишка, тахікардія, серцеві тони стають глухими, вислуховується шум мітральної та/чи аортальної регургітації, шум тертя перикарду. Важливим критерієм ревмокардиту вважається позитивна динаміка при проведенні протиревматичної терапії. Серцеві вади найбільш часто формуються протягом перших 3 років хвороби. Після першої

атаки у 20-25% дітей та 33% підлітків можливо формування серцевої вади. Домінують ізольовані вади: мітральна недостатність, недостатність аортального клапану, мітральний стеноз. Рідше формується поєднана мітрально-аортальна вада [10].

У 2/3 хворих з першою атакою ГРЛ спостерігається ревматичний поліартрит з ураженням колінних, гомілковостопних, променевоzap'ястних та ліктьових суглобів. Особливістю суглобового синдрому є його летючий, асиметричний характер у вигляді олігоартриту з доброякісним перебігом, який швидко регресує при лікуванні нестероїдними протизапальними засобами [11].

Ураження головного мозку (мала хорія) зустрічається в 6-30% хворих, частіше в дівчаток. Рідко (в 5-7% випадків) хорія може бути єдиним клінічним проявом. Характерна пентада симптомів (хореїчні гіперкінези, м'язова гіпотонія, статокординаційні порушення, судинна дистонія, психопатологічні прояви).

Кільцеподібна (анулярна) еритема зустрічається в 4-17% випадків ГРЛ. Блідо-рожевий кільцеподібний висип знаходять на шкірі тулуба, проксимальних відділів кінцівок. Шкірний зуд для подібних уражень при ГРЛ не характерний. Еритема блідне при натисненні а з часом зникає, не залишаючи пігментації, лущення чи атрофії шкіри. Дрібні підшкірні ревматичні вузлики зустрічаються в 1-3% дітей при першій атаці ГРЛ. Частіше ревматичні вузлики з'являються в периартикулярних тканинах в місцях прикріплення сухожиль, над кістковими виступами біля колінних, ліктьових суглобів, потиличної кістки. Ураження підшкірної жирової клітковини безслідно регресують через 2-4 тижні [12].

Сучасний перебіг ГРЛ характеризується гострими атаками тривалістю 6-12 тижнів (максимально до 6 місяців). Повторна атака у хворих з ревматичним анамнезом повинна розцінюватись як новий епізод РЛ, а не рецидив захворювання. Перебіг ГРЛ став більш легким завдяки інтенсивному застосуванню сучасних антибіотиків, глюкокортикостероїдів, знизилась вірулентність стрептококу, має ефект своєчасна профілактика повторних атак. Ревмокардит не обов'язково приводить до формування серцевої вади [9]. Однак сімейний лікар повинен пам'ятати, що навіть мінімальна активність ревматичного процесу впливає на прогресування серцевої вади, поглиблення серцевої недостатності, збільшення частоти аритмій, тромбоемболій, коронарної недостатності. Для встановлення ступеню активності ревматичного процесу оцінюють клінічні, лабораторні, рентгенологічні, ЕКГ та ехокардіографічні прояви хвороби [2, 10, 13].

Для підтвердження значення стрептококової інфекції в запаленні необхідно визначення підвищених титрів антистрептококових антитіл (АСА) або підвищення титрів в динаміці. Дослідження титрів АСА проводять тричі з інтервалами 2 тижні. Діагностично значущими вважають зростання титрів в 2 рази та більше. У 80% хворих підвищуються титри антистрептолізину О та S, антистрептогіалуронідази, антистрептокінази, антистрептодезоксирибонуклеази.

Для ефективного лікування хворих на ГРЛ необхідна ерадикація БГСА, усунення активності запального процесу та попередження формування серцевої вади, реабілітаційні заходи [8]. Терапія хворих з атакою ГРЛ включає лікування на першому етапі в стаціонарних умовах, на другому етапі – в амбулаторно-поліклінічних умовах або на базі місцевого кардіоревматологічного санаторію, на третьому етапі проводиться диспансерне спостереження та протирецидивна терапія.

Ведення хворих на ГРЛ регламентується наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19.07.2005 № 362 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей» (www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050719_362.html) та клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим з ГРЛ, що затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 р. № 676 (http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061012_676.html). Згідно клінічного протоколу хворі на ГРЛ, вперше виявлені чи в період рецидиву, підлягають стаціонарному лікуванню в спеціалізованих ревматологічних або кардіоревматологічних відділеннях обласних чи міських лікарень. Орієнтовна тривалість лікування складає 10-14 діб. Госпіталізація хворих на ГРЛ обов'язкова, в перші 2-3 дні бажано з дотриманням постільного режиму. Рекомендується дієта збагачена вітамінами та білком, обмежуються сіль та вуглеводи.

Медикаментозна етіотропна терапія для ерадикації БГСА передбачає призначення бензилпеніциліну, оскільки БГСА зберегли високу (майже 100%) чутливість до цього антибіотику. Бензилпеніцилін призначають по 1,5-4,0 млн Од внутрішньом'язово (в/м) 4 рази на добу протягом 10 днів, або амоксицилін 1,0-1,5 г на добу внутрішньо 10 днів. Далі рекомендується тривале лікування пролонгованою формою бензатин бензилпеніциліну - 2,4 млн Од в/м 1 раз на три тижні [2, 5, 8, 12]. При непереносимості пеніцилінів використовують макроліди, які теж мають високу протистрептококову активність (табл.). При непереносимості β-лактамних антибіотиків і макролідів застосовують лінкозаміни: кліндаміцин 0,6 г/добу в/м на 4 введення або лінкоміцин 1,5 г/добу в/м на 3 введення протягом 10 діб [2, 5, 8, 12].

Таблиця

Макроліди в лікуванні ГРЛ

Антибіотик	Доза, кратність та спосіб прийому	Тривалість лікування
Азитроміцин	0,5 г/добу протягом першої доби, далі – 0, 25 г/добу	7 днів
Мідекаміцин	1,5 г/добу перорально в 3 прийоми	10 діб
Рокситроміцин	0,3 г/добу перорально в 2 прийоми	10 діб
Еритроміцин	1,5 г/добу перорально в 3 прийоми	10 діб
Кларитроміцин	0,5 г/добу перорально в 2 прийоми	10 діб

Патогенетичне лікування ГРЛ передбачає усунення активності запального процесу. При ревматоїді з важким або помірно вираженим панкардитом, полісерозитами, II-III ступені запальної активності призначають преднізолон 0,7-0,8 мг/кг/добу (підліткам – 20 мг/добу), в один ранковий прийом після їжі до досягнення терапевтичного ефекту (звичайно протягом 2 тижнів). Далі дозу поступово зменшують на 2,5 мг кожні 5-7 днів до повної відміни. Загальна тривалість терапії – 1,5-2 місяці [5, 12].

Нестероїдні протизапальні засоби (диклофенак 2-3 мг/кг/добу в 3 прийоми) рекомендують при легкому ревмокардиті, ревматичному артриті без кардиту, мінімальній активності запального процесу, за необхідності після відміни преднізолону, при повторній ревматоїді [15]. Диклофенак приймають протягом 1,5-2 місяців, іноді до повної нормалізації показників запальної активності – до 3-5 місяців. Симптоматичне лікування передбачає усунення симптомів застійної серцевої недостатності за стандартними правилами із застосуванням петльових, тіазидних діуретиків, антагоністів альдостерону, бета-блокаторів, серцевих глікозидів.

Первинна профілактика ГРЛ проводиться лікарями сімейної практики і має ціллю попередити розвиток ГРЛ особливо в осіб, що мають фактори ризику розвитку ревматичних уражень. Це дівчатка та дівчата віком 7-20 років, особи з сімейним анамнезом ревматичних хвороб, недоношені діти, діти з вродженими аномаліями сполучної тканини, особи які живуть або працюють в холодних, вологих приміщеннях, хворі після гострої стрептококової інфекції, хворі з частими інфекціями носоглотки. Для лікування стрептококового тонзиліту, тонзилофарингіту слід призначати бензилпеніцилін, або макроліди, або лінкозаміни у вищевказаних дозах протягом 10 днів. Також може бути призначений пероральний прийом цефадроксилу з групи цефалоспоринів по 500 мг 2 рази на день 10-денним курсом. Для антимікробної терапії рецидивуючого тонзиліту, викликаного БГСА у дорослих та підлітків можна призначити бензилпеніцилін 2,4 млн Од/добу в/м одноразово або амоксицилін 1,5 г/добу в 3 прийоми протягом 10 днів [16]. БГСА має високу резистентність до тетрациклінів, фторхінолонів II покоління (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин), сульфаніламідів, котримоксазолу. Тому застосування вищеперерахованих антибіотиків для первинної профілактики ГРЛ недоцільно [17].

За необхідності, рекомендують тонзілектомію через 2-2,5 місяці після початку атаки. Також для осіб з генетичними маркерами схильності до ревматизму можлива імунізація вакциною з епітопами М-протеїнів ревматогенних штамів [18].

Сімейний лікар приймає активну участь в реалізації заходів для підвищення рівня природнього імунітету. Корисним є загартовування з перших місяців життя, повноцінне харчування, максимальне перебування на свіжому повітрі, раціональні фізичні навантаження. Слід уникати скупченості в житлах, школах, дитячих

дошкільних закладах, професійних училищах. Розробляються та контролюються комплексні санітарно-гігієнічні заходи для зниження можливості стрептококового інфікування дитячих та підліткових колективів.

Вторинна профілактика ГРЛ проводиться на амбулаторному етапі диспансеризації та реабілітації [4]. Така профілактика необхідна для попередження повторних атак та прогресування захворювання. Передбачено регулярне введення пеніцилінів пролонгованої дії. Найбільший ризик повторної атаки спостерігається протягом 3 років після першої атаки [11]. Регулярно, 1 раз на 3 тижні 2,4 млн Од бензатин-бензилпеніциліну вводять в/м; перша ін'єкція ще в стаціонарі, надалі – амбулаторно під контролем сімейного лікаря. Щорічна частота повторних ревмоатак на такому лікуванні не перевищує 0,5%. Тривалість вторинної профілактики подовжується до 5 років, якщо хворий мав ревмоатаку без кардиту, та більше 5 років (або пожиттєво) для хворих з ураженням серця, особливо при формуванні серцевої вади [19]. Важливо, що профілактика має не сезонний, а річний графік [20].

Сімейний лікар направляє хворого з ГРЛ на консультацію до кардіолога та кардіохірурга при виявленні сформованої серцевої вади. Всі хворі з ревматичними серцевими вадами входять до категорії помірного ризику розвитку інфекційного ендокардиту. Таким пацієнтам при виконанні маніпуляцій, що супроводжуються бактеріємією (екстракція зуба, тонзилектомія, аденотомія, операції на жовчних шляхах та кишківнику тощо) необхідна профілактична антибіотикотерапія.

Також на амбулаторному етапі проводиться безперервна реабілітація. Хворих поділяють на 3 клінічні реабілітаційні групи (КРГ). КРГ 1 – особи, які мали ГРЛ без кардиту, або вилікували кардит без формування серцевої вади. Таким хворим рекомендується повноцінна дієта, санація хронічних вогнищ інфекції, вторинна профілактика ГРЛ, адекватна антибактеріальна терапія БГСА-інфекції, кардіотрофна терапія за показаннями. Для фізичної реабілітації передбачається лікувальна фізкультура. Санаторно-курортне лікування можливе в неактивній фазі захворювання. КРГ 2 – це особи з повторною ГРЛ, хронічною ревматичною хворобою серця (ХРХС) без серцевої вади. Медична та фізична реабілітація проводиться за тими ж правилами, що і КРГ 1. Додатково планують повторні курси мультивітамінних препаратів з мінералами. До КРГ 3 відносять хворих з ГРЛ та ХРХС, які мають інвалідність за основним захворюванням. Медична реабілітація в них доповнюється дієтичними рекомендаціями (стіл №10) при серцевій недостатності, та медикаментозним лікуванням СН [5].

Застосування ефективних сучасних методів діагностики ГРЛ, раціональний розподіл обсягу лікувально-діагностичної допомоги пацієнтам на різних рівнях її надання відповідно до напрямків реформування системи охорони здоров'я в Україні мають сприяти ранньому виявленню, своєчасному ефективному лікуванню та покращенню прогнозу хворих на ревматичну лихоманку.

ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

Тихонова С.А., Бугерук В.В.

Клиническая лекция предоставляет современные научные данные об этиологии, патогенезе, классификации острой ревматической лихорадки. Описаны особенности клинического течения и диагностики заболевания. Раскрыты современные подходы к терапии, первичной и вторичной профилактике острой ревматической лихорадки, правила диспансерного ведения больных в практике семейного врача.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка, этиопатогенез, диагностика, лечение, профилактика, практика семейного врача.

ACUTE RHEUMATIC FEVER MANAGEMENT IN GENERAL PRACTICE (CLINICAL LECTURE)

Tikhonova S.A., Bugeruk V.V.

Clinical lecture features modern scientific information about etiology, pathogenesis, and classification of acute rheumatic fever. Peculiarities of clinical course and diagnosis of the disease are described. Modern recommendations for patients with acute rheumatic fever treatment, primary and secondary prevention, follow-up rules in general practice are discussed.

Key words: acute rheumatic fever, etiology and pathogenesis, diagnosis, treatment, prevention, general practice.

Література:

1. Коваленко В.М. Ревматологія в Україні: підсумки і перспективи // Український ревматологічний журнал. - 2005. - № 3(21). – С. 3–11
2. Gerber M.A., Baltimore R.S., MD; Eaton C.B., et al. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis // Circulation. – 2009. – 119. – P. 1541-1551.
3. Cunningham, M.W. Autoimmunity and molecular mimicry in the pathogenesis of poststreptococcal heart disease // Front Biosci. – 2003. – 8. – P. 533-543.
4. Волосовець О.П., Кривоустов С.П. Гостра ревматична лихоманка у дітей: сучасний погляд на питання діагностики, лікування та профілактики // Здоров'я України. - 2012. - №3. – С. 8-9.
5. Насонов Е. Л. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова и В. А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 400–419.
6. Monya-Tambi I., Robertson K.R., Volmink J.A., Mayosi V.M. Acute rheumatic fever // Lancet. – 2005. - 15-21; 366(9494):1355.

7. Guilherm L., Ramasawmy R., Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetic and pathogenetics // *Scand. J. Immunol.* — 2007. — № 66. — P. 199–207.
8. Коваленко В. Н., Шуба Н. М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. – К.: ООО «Катран групп», 2004. – 214 с.
9. Williamson L. Bowness P., Mowat A. Difficulties in diagnosing acute rheumatic fever—arthritis may be short lived and carditis silent // *BMJ.* – 2000. - 320. - P. 362.
10. Narula J., Kaplan E.L. Echocardiographic diagnosis of rheumatic fever. // *Lancet.* – 2001. – 358. - P. 2000.
11. Moorthy L.N., Gaur S., Peterson M.G., et al. Poststreptococcal reactive arthritis in children: a retrospective study // *Clin Pediatr (Phila).* – 2009/ - 48(2). - P. 174.
12. Carapetis J.R., Brown A., Wilson N.J., et al. An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: an abridged outline // *Med J Aust.* – 2007. - 186(11). - P. 581-6.
13. Marijon E., Ou P., Celermajer D.S., et al. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease // *Bull World Health Organ.* - 2008 Feb. - 86(2) – P. 84.
14. Cilliers A.M., Manyemba J., Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003. CD003176.
15. Соловьев С.К. Интенсивная терапия ревматических заболеваний // *Русский медицинский журнал.* – 2004. - №20. – С. 1164-1167.
16. Soudarssanane M.B., Karthigeyan M., Mahalakshmy T., et al. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: primary prevention is the cost effective option // *Indian J Pediatr.* – 2007. - 74(6). - p. 567-570.
17. Cilliers A.M. Rheumatic fever and its management // *BMJ.* – 2006. - 333(7579). – P. 1153-1156.
18. Olive C. Progress in M-protein-based subunit vaccines to prevent rheumatic fever and rheumatic heart disease // *Curr Opin Mol Ther.* – 2007. - 9(1). – P. 25-34.
19. Manyemba J., Mayosi, B.M. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever // *Cochrane Database Sys Rev*, 2002. 3.
20. Meira Z.M., Goulart E.M., Colosimo et al. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvular disease in Brazilian children and adolescents // *Heart.* – 2005. - 91. – P. 1019.