

Острая ревматическая лихорадка в XXI веке – проблема, которую забывать нельзя

Кузьмина Н.Н., Белов Б.С., Мединцева Л.Г.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Борис Сергеевич Белов;
belovbor@yandex.ru

Contact: Boris Belov;
belovbor@yandex.ru

Поступила 30.12.15

Несмотря на существенные успехи, достигнутые в борьбе с острой ревматической лихорадкой (ОРЛ), проблема данного заболевания по-прежнему сохраняет свою актуальность и содержит ряд нерешенных вопросов. В статье приведены современные эпидемиологические данные по ОРЛ, проанализирован ряд положений недавно опубликованных (2015) рекомендаций Американской кардиологической ассоциации, посвященных пересмотру диагностических критериев Джонса. Освещены широко обсуждаемые в научных кругах клинические аспекты ОРЛ (кардит, хорея), понимание которых позволяет не только правильно прогнозировать течение болезни, но и формировать рациональную терапевтическую тактику, влияющую на ее исход. Представлены современные подходы к первичной и вторичной профилактике ОРЛ, подчеркнута необходимость создания новой противострептококковой вакцины.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка; диагностика; профилактика.

Для ссылки: Кузьмина НН, Белов БС, Мединцева ЛГ. Острая ревматическая лихорадка в XXI веке – проблема, которую забывать нельзя. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):5-9.

ACUTE RHEUMATIC FEVER IN THE 21st CENTURY: THE PROBLEM THAT CANNOT BE FORGOTTEN Kuzmina N.N., Belov B.S., Medyntseva L.G.

Despite considerable advances in the control of acute rheumatic fever (ARF), the problem of this disease remains relevant and contains a number of unsolved issues as before. The paper displays an epidemiological update on ARF and analyzes a number of provisions of the recent (2015) American Heart Association guidelines on the revision of the Jones diagnostic criteria. The wide discussion in the academic circles concerns the clinical aspects of ARF (carditis, chorea), an understanding of which makes it possible to correctly predict the course of the disease, but also to form a rational therapy policy that affects its outcome. Current approaches to primary and secondary prevention of ARF are given; emphasis is placed on the necessity of designing a novel vaccine against Streptococcus.

Keywords: acute rheumatic fever; diagnosis; prevention.

For reference: Kuzmina NN, Belov BS, Medyntseva LG. Acute rheumatic fever in the 21st century: The problem that cannot be forgotten. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):5-9 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-5-9>

Предыдущая публикация, посвященная полувековому опыту изучения острой ревматической лихорадки (ОРЛ) в России, была представлена нами в журнале «Научно-практическая ревматология» в 2010 г. [1]. Время идет, прошло еще 5 лет, а интерес к ОРЛ не угасает, потому что, несмотря на значительные достижения в борьбе с этим заболеванием, оно напоминает о себе новыми вспышками, неожиданными изменениями статистических показателей, своеобразием клинических проявлений, которые ставят перед исследователями новые дифференциально-диагностические задачи, требуют иных мотиваций при выборе терапии и профилактики. Все это находит отражение в публикациях, в которых освещаются различные стороны этой непростой проблемы.

Разноречивая и интригующая информация приходит, с одной стороны, из Европы и Северной Америки, где имеет место низкий уровень заболеваемости ОРЛ, а с другой – из развивающихся стран Африки, Азии и Тихоокеанского бассейна, уровень заболеваемости в которых остается высоким. При этом многие сообщения из регионов содержат указания на различные характер течения ОРЛ и выраженность ее клинических проявлений.

В связи с этим принципиально важной следует считать опубликованную в мае 2015 г. работу группы экспертов Американской кардиологической ассоциации (АКА) [2], посвященную пересмотру диагностических критериев Джонса в эру доплер-эхокардиографии. В работе использованы принципы доказательной медицины. Многие положения следует считать ценными, затрагивающими принципиально важные аспекты, другие же, на наш взгляд, нуждаются в обсуждении.

Информация, представленная в указанных работах, и послужила поводом для подготовки настоящего сообщения.

Опираясь на свой уже 55-летний опыт работы с пациентами, страдающими ОРЛ, и учитывая также патоморфоз клинических проявлений болезни, представляем свое видение этой проблемы в условиях современной действительности, остановившись лишь на некоторых ее аспектах.

Что касается **эпидемиологии**, то наблюдаемая в последнее время благополучная ситуация с ОРЛ в развитых странах отнюдь не является поводом «почивать на лаврах». Достаточно вспомнить, как невнимательность к вопросам диагностики и терапии инфекций глотки, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), и ОРЛ

в США привело к тому, что в этой стране в середине 80-х годов прошлого века был зарегистрирован ряд эпидемических вспышек заболевания. При этом более чем в половине штатов заболеваемость ОРЛ возросла в 5–12 раз. С распадом СССР частота ОРЛ резко увеличилась в ряде бывших союзных республик, достигнув в Киргизии 233 случаев на 100 тыс. детей. В начале XXI в. тенденция к росту частоты ОРЛ отмечена в Италии и Восточном Средиземноморье.

В развивающихся странах частота ОРЛ по-прежнему остается высокой, преимущественно среди обездоленных слоев населения. Среди коренных жителей Австралии первичная заболеваемость ОРЛ достигает максимальных значений по сравнению с другими регионами мира — 508 случаев на 100 тыс. населения.

«Глобальное бремя» ОРЛ среди детей 5–14 лет насчитывает 336 тыс. новых случаев ежегодно. При экстраполяции на все возрастные категории данный показатель повышается до 471 тыс. в год. Ежегодный прирост числа больных хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) во всем мире колеблется от 15,6 до 19,6 млн пациентов. Общественная ежегодная летальность от ХРБС составляет 1,5%, достигая максимума — 3,3% — в странах Азиатского региона [3].

По данным Госстатотчета, в Российской Федерации в 2013 г. первичная заболеваемость ОРЛ составила 1,9 случая на 100 тыс. детей в возрасте 0–14 лет и 1,5 — на 100 тыс. всего населения. В то же время в Северо-Кавказском федеральном округе эти параметры были существенно выше — 12,7 и 7,0 соответственно. Распространенность ХРБС в 2013 г. составила в указанных возрастных категориях 13,5 и 123 на 100 тыс. населения соответственно. При этом максимальные значения данных показателей также зарегистрированы в Северо-Кавказском федеральном округе — 99,4 и 210 на 100 тыс. населения соответственно. Эти данные не могут не настораживать [4].

В рекомендациях АКА использует понятие категорий низкого и высокого риска. Первая предусматривает частоту ОРЛ ≤ 2 на 100 тыс. детей школьного возраста или частоту ХРБС ≤ 1 на 1000 лиц всех возрастных групп. Понимание причин значительных колебаний частоты ОРЛ и ХРБС внутри сообществ и между регионами является решающим фактором не только для борьбы с современными эпидемиями, но и, что более важно, для предупреждения будущих вспышек заболеваний в популяциях, которые в настоящий момент относятся к категории низкого риска. По всей вероятности, вариабельность в частоте ОРЛ и, как следствие, ХРБС может быть обусловлена меняющейся эпидемиологией вызванных БГСА инфекций глотки, в частности, преобладанием высоковирулентных («ревматогенных») А-стрептококковых штаммов. В то же время потенциал «ревматогенности» А-стрептококка отнюдь не имеет прямой связи с определенными М-серотипами, что и было продемонстрировано во время недавних вспышек ОРЛ в Африке и Океании.

Диагностика ОРЛ на протяжении многих лет базируется на критериях Киселя–Джонса, которые являются уникальным диагностическим инструментом, выдержавшим испытание временем. Приоритет в разработке критериев принадлежит крупнейшему отечественному педиатру А.А. Киселю (1939, 1940), который дал блестящее описание основных проявлений этого заболевания, назвав их абсолютным симптомокомплексом болезни. К ним относят-

ся полиартрит, поражение сердца, хорея, аннулярная эритема, ревматические узелки. Несколько позднее (1944) критерии для распознавания ОРЛ были сформулированы и опубликованы американским исследователем T.D. Jones. В дальнейшем они были неоднократно (1956, 1965, 1984, 1992) модифицированы АКА. Результаты исследований последних лет сподвигли экспертов АКА на очередной пересмотр данных критериев [2]. В качестве причин этого рассматривались по крайней мере три обстоятельства: эпидемиологическая ситуация с ОРЛ, клинический полиморфизм заболевания, а также активное и повсеместное внедрение в широкую клиническую практику эхокардиографии (ЭхоКГ).

В октябре 2015 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой во время ежегодной научной конференции был проведен круглый стол, в ходе которого ведущие специалисты-ревматологи Российской Федерации обсуждали значимость указанных критериев и возможность их применения на территории нашей страны. Подробные материалы круглого стола будут опубликованы в одном из ближайших номеров журнала. В рамках данной статьи хотелось бы акцентировать внимание читателя на следующем.

Признавая несомненную заслугу разработчиков — экспертов АКА, следует подчеркнуть, что данный вариант пересмотренных критериев Джонса является несомненным шагом вперед в отношении совершенствования диагностики ОРЛ. Авторами предложен принцип вариабельности применения критериев в популяциях с низким и высоким риском ОРЛ, обоснована целесообразность введения термина «субклинический кардит», представлены подробные эхокардиографические критерии ревматического вальвулита, охарактеризованы дефиниции повторных атак ОРЛ и «возможного» диагноза заболевания.

Вместе с тем при анализе АКА-критериев возникает как минимум два вопроса, однозначные ответы на которые не лежат на поверхности. Во-первых, существуют различные подходы к диагностике ОРЛ в зависимости от степени риска в популяции. С одной стороны, понятно стремление авторов к устранению гипердиагностики в популяциях с низкой частотой ОРЛ и гиподиагностики в популяциях высокого риска. С другой стороны, в странах, внутри которых имеются достаточные различия по частоте ОРЛ и ХРБС, например в Российской Федерации, применение вышеуказанного принципа представляется практически неосуществимым.

Во-вторых, смещение диагностических акцентов в сторону Эхо-КГ является вполне оправданным, в первую очередь при распознавании субклинического кардита, а также по причине слабого владения методикой аускультации сердца (в частности, среди молодых врачей). Однако при подобном подходе, особенно в случаях субклинического кардита как единственного большого критерия, безусловно, важны качественное выполнение ЭхоКГ и точная интерпретация полученных данных опытным специалистом. В противном случае частота диагностических ошибок может существенно возрасти, тем более что проведение четкого разграничения ОРЛ и ХРБС на основании только эхокардиографических критериев возможно далеко не всегда.

Здесь же хотелось бы заметить, что эхокардиографические признаки митральной и/или аортальной регургита-

ции уже фигурируют в отечественной классификации ОРЛ с 2003 г. в качестве малых диагностических критериев.

Таким образом, пересмотренные критерии Джонса имеют большое значение для регионов с высокой частотой ОРЛ. Однако их применение на территории России представляется нерациональным, в первую очередь, вследствие существенных межрегиональных различий по частоте ОРЛ и ХРБС.

Следует остановиться на широко обсуждаемых в научных кругах **клинических аспектах** ОРЛ, понимание которых позволяет не только правильно прогнозировать течение болезни, но и формировать рациональную терапевтическую тактику, влияющую на ее исход.

Общепризнано, что кардит является ведущим синдромом ОРЛ, который определяет тяжесть течения и исход заболевания. Основополагающим компонентом кардита считается вальвулит (преимущественно — митрального, реже — аортального клапана), клинически проявляющийся органическим сердечным шумом. Поражение сердца по типу изолированного миокардита при отсутствии вальвулита рассматривается как не характерное для ОРЛ. Подтверждением этому служат следующие данные.

- Отсутствует нарастание концентрации маркеров поражения миокарда: МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК), сердечных тропонинов I и T, а также миоглобина.
- Показатели систолической функции левого желудочка и сократительной способности миокарда при ЭхоКГ нормальные.
- При радионуклидном сканировании сердца с применением технеция и индия не выявлено данных, свидетельствующих о поражении миокарда.
- При эндомикардиальной биопсии наличие миокардита не верифицировано.
- Нормализация размеров сердца и обратное развитие признаков застойной сердечной недостаточности у больных, безуспешно получающих агрессивную противовоспалительную терапию, происходит только после протезирования митрального или аортального клапана.
- Патоморфологические изменения при ревматическом кардите локализуются преимущественно в субэпикардиальной, субэндокардиальной областях, а также в периваскулярном интерстиции, практически не затрагивая кардиомиоциты.
- Узлы Ашоффа—Талалаева — иммунопатологический маркер ревматического поражения — содержат лимфоциты, макрофаги и гигантские клетки; при этом в узлах отсутствуют клетки и дериваты миокардиального генеза (актин, миозин, десмин).

Исходя из вышеизложенного, полагают, что развитие застойной сердечной недостаточности при ОРЛ обусловлено острой перегрузкой объемом, возникающей вследствие митральной и/или аортальной регургитации, но не миокардитом как таковым [5].

В связи с этим особого внимания заслуживают появившиеся в литературе последних лет описания случаев так называемого неревматического постстрептококкового миокардита, к основным признакам которого относят:

- молодой возраст больных,
- предшествующую БГСА/БГСС-инфекцию глотки,
- короткий латентный период (3–5 дней),

- интенсивные кардиалгии (в связи с которыми таких больных нередко госпитализируют в блок интенсивной терапии с предположительным диагнозом инфаркта миокарда),
- повышение уровней тропонина I, МВ-фракции КФК, антистрептолизина-О (АСЛ-О),
- подъем сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ),
- отсутствие признаков клапанной патологии при ЭхоКГ,
- результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием, которое позволяет обнаружить воспалительные изменения миокарда (повышение концентрации контраста, связанное с отеком миокарда),
- отсутствие патологии при коронарографии,
- хороший ответ на антибактериальную терапию,
- благоприятный прогноз.

По мнению абсолютного большинства авторов, указанная симптоматика не является каким-либо субтипом ОРЛ, а, напротив, представляет собой отдельную нозологическую форму, подобно неревматическим миокардитам иной этиологии (в частности, вирусной), в основе которых лежит непосредственное повреждение миокардиальных структур.

В 2010 г. нами [1] был поставлен вопрос о необходимости дальнейшего изучения клинических особенностей ревматического поражения сердца у детей в связи с высоким процентом вновь выявляемых у взрослых пороков сердца, являющихся следствием перенесенного ревматического кардита. Действительно, на протяжении многих лет сохраняется значимое различие между первичной заболеваемостью ОРЛ и распространенностью ХРБС. Если в 2001–2007 гг. это соотношение в детском возрасте составляло 1:3, то уже в 2013 г. — 1:6. Следовательно, ОРЛ диагностируется значительно реже, чем ее последствия.

Исходя из этого, несомненно важным является уже упоминавшееся выше введение термина «субклинический кардит», который может быть диагностирован в тех случаях, когда классическая аускультативная симптоматика отсутствует или не распознается врачом, а симптомы клапанного поражения выявляются только при проведении ЭхоКГ. Следует отметить, что еще в 1995 г. в России было проведено исследование на группе больных, включающей пациентов детской клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, имевших большие критерии ОРЛ (артрит, хорея) при наличии повышенных и повышающихся титров АСЛ-О, у которых был описан эхокардиографический симптомокомплекс **афоничного кардита**, имеющий характерные критерии: наличие краевого утолщения передней митральной створки при индексе толщины ≥ 2 в сочетании с минимальной митральной регургитацией (МР). Гемодинамические параметры афоничной МР отличались невысокой скоростью трансмитрального потока (до 2 м/с), а также небольшой площадью турбулентного потока, что соответствовало МР 1-й степени [6]. При таких гемодинамических характеристиках регургитация может быть аускультативно не верифицирована даже опытным специалистом. Таким образом, афоничный кардит может иметь место при классическом течении ОРЛ, соответствующей критериям Джонса. Однако, как свидетельствует практический опыт, при клинически значимом поражении одного клапана возможно

выявление афоничной регургитации на втором. Кроме того, классическая эхокардиографическая картина ревматического поражения клапанов встречается у некоторых пациентов, не имеющих полного набора диагностических критериев ОРЛ.

Не менее важной остается проблема **неврологических нарушений** при ОРЛ. Вопросы диагностики малой хореи, озвученные в 2010 г., сохраняют свою актуальность до настоящего времени. Сложность ее распознавания обусловлена нередким сочетанием функциональных тиков и симптомов малой хореи у детей с последствиями перинатальной патологии, позволившим говорить о наличии коморбидности указанных состояний, а также возможностью развития постстрептококковых неврологических нарушений.

В конце XX в. описан специфический синдром, обозначаемый аббревиатурой PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder associated with group A Streptococcal infection — педиатрическое аутоиммунное нейropsychиатрическое расстройство, ассоциированное с инфекцией, вызванной стрептококком группы А). Характерными признаками этого синдрома являются: 1) обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР, навязчивые мысли + навязчивые движения); 2) дебют заболевания в препубертатном периоде (до 12 лет); 3) острое начало и приступообразное течение; 4) доказанная хронологическая связь с предшествовавшей БГСА-инфекцией глотки, подтвержденная микробиологическими (выделение возбудителя в мазке из зева) и серологическими (повышение титров АСЛ-О и анти-ДНКазы В) методами; 5) неврологические отклонения (гипермоторика, хореоформные гиперкинезы). Назначение адекватной противострептококковой антибиотикотерапии (пенициллины или оральные цефалоспорины) приводило к быстрому регрессированию психоневрологической симптоматики у таких больных.

С момента своего описания PANDAS стал весьма популярной концептуальной моделью среди практикующих врачей и исследователей. Однако многочисленные попытки установить его частоту среди детей с тиками и ОКР оказались безуспешными. Патогенез болезни остается неясным, и реальные диагностические биомаркеры до сих пор не выявлены. Существенные трудности возникли при подтверждении взаимосвязи повторных БГСА-инфекций глотки и обострения тиков или ОКР в ходе дальнейшего течения болезни. Кроме того, у указанных больных не выявлено корреляций между наличием антител к базальным ганглиям, повышением концентрации цитокинов в ликворе и обострением неврологической симптоматики. Остается нерешенным вопрос о длительном профилактическом применении антибиотиков, как это требуется для больных с ревматической хореей. В связи с этим многие авторы подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований с целью определения клинически очерченного постстрептококкового синдрома и выделения его из массы острых педиатрических нейropsychиатрических расстройств [7–9].

Таким образом, при дифференциально-диагностическом поиске в настоящее время на первый план выдвигаются заболевания, непосредственно связанные с наличием БГСА-инфекции, — неревматический постстрептококковый кардит и PANDAS, имеющие в своей основе состояния, схожие с основными критериями ОРЛ.

Не останавливаясь на вопросах терапевтической тактики при ОРЛ в условиях современной действительности, считаем целесообразным осветить некоторые аспекты ее профилактики.

В настоящее время вопросы качественной первичной профилактики ОРЛ, в первую очередь своевременная диагностика и адекватная антимикробная терапия обусловленного БГСА тонзиллита/фарингита, постоянно находятся в фокусе внимания национальных и международных научных медицинских ассоциаций. Так, в течение предыдущих пяти лет увидели свет обновленные варианты рекомендаций, подготовленных группами экспертов АНА и Американской академии педиатрии [10], а также Американского общества инфекционных болезней [11].

В соответствии с существующими рекомендациями пенициллиновые антибиотики сохраняют свою роль как препараты выбора для лечения острых А-стрептококковых инфекций глотки. При непереносимости пенициллинов назначают антибиотики-макролиды, а при аллергии на последние — линкозамиды. Подчеркивается, что в условиях умеренного климата в зимне-весенний период около 20% детей школьного возраста могут быть бессимптомными носителями глоточной БГСА-инфекции. При этом на фоне БГСА-колонизации (которая может длиться ≥6 мес) возможно развитие интеркуррентного вирусного фарингита. В большинстве случаев БГСА-носительства антибактериальная терапия не показана, однако существуют особые ситуации, при которых назначение антибиотиков оправдано: 1) в период вспышки ОРЛ, постстрептококкового гломерулонефрита или инвазивных БГСА-инфекций в данном регионе; 2) во время вспышки БГСА-тонзиллита/фарингита в закрытых и полужакрытых коллективах (воинские части, интернаты и т. п.); 3) при наличии ОРЛ в анамнезе у пациента или его ближайших родственников; 4) в семье, члены которой излишне обеспокоены в отношении БГСА-инфекции; 5) при определении показаний к тонзиллэктомии по причине БГСА-носительства. В указанных случаях целесообразны 10-дневные курсы лечения амоксициллин/клавуланатом или клиндамицином.

Применение бензатин-пенициллина (в ряде случаев — пожизненное) по-прежнему составляет основу вторичной профилактики ОРЛ. В настоящее время доказано превосходство назначения бензатин-пенициллина по схеме 1 раз в 3 нед над ежемесячным его введением. В литературе последних лет активно обсуждаются возможности создания новых лекарственных форм бензатин-пенициллина на основе нанотехнологий, в частности, микроэмульсий и мицеллярных систем. Полагают, что внедрение данных технологий обеспечит явные преимущества, касающиеся в первую очередь фармакокинетики препарата, но это — дело ближайшего будущего [12].

Несмотря на то что появившиеся в последние годы новые антибактериальные средства существенно расширили возможности антимикробной терапии БГСА-тонзиллита, они не решили данную проблему полностью. В связи с этим многие исследователи возлагают большие надежды на противострептококковую вакцину. Опубликованы данные первой фазы клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпителиотипы М-протеинов так называемых ревматогенных штаммов БГСА, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми

антигенами человеческого организма. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит.

Однако на сегодняшний день готовность к активному внедрению БГСА-вакцины представляется достаточно низкой. Так, в ходе опроса, проведенного американскими исследователями среди педиатров, выяснилось, что при отсутствии согласия со стороны родителей БГСА-вакцинацию рекомендовали лишь 40% респондентов [13].

Вместе с тем некоторые авторы полагают, что «подход к разработке вакцины с применением М-протеина не обеспечил необходимого прорыва в течение последних 40 лет». Поэтому наиболее перспективным путем для создания БГСА-вакцины представляется идентификация новых, общих для всех штаммов А-стрептококковых компонентов, обладающих иммунореактивными свойствами. Этими компонентами предположительно могут быть иные белки клеточной стенки стрептококка, гликопротеины, полисахариды и т. д. [14].

Считаем необходимым еще раз подчеркнуть основные положения, которые постоянно фигурировали в по-

священных рассматриваемой теме докладах и публикациях академика РАМН В.А. Насоновой.

- Проблема ОРЛ и ХРБС отнюдь не утратила общемедицинского значения.
- Врачам, особенно молодым, необходимо постоянно напоминать, что заболевание не исчезло.
- По-прежнему актуальной остается тактика контроля стрептококковой инфекции, невнимательность к которой может привести к повторным вспышкам заболевания в любом регионе, включая и Россию.
- В целом — это проблема, которую ни в коем случае забывать нельзя.

Таким образом, проблема ОРЛ остается поистине неисчерпаемой. Многолетний опыт наблюдения за больными разных возрастных групп показывает, что ОРЛ, меняя свое «обличье», вслед за решением очередных проблем ставит новые вопросы.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмина НН, Медынцева ЛГ, Мовсисян ГР. Острая ревматическая лихорадка у детей: 50-летний опыт наблюдения (от прошлого — к будущему). Научно-практическая ревматология. 2010;48(1):9-14 [Kuz'mina NN, Medyntseva LG, Movsisyan GR. Acute rheumatic fever in children: 50-years experience of follow-up (from the past to the future). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):9-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1400
2. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(20):1806-18. doi: 10.1161/CIR.0000000000000205
3. Kumar RK, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: the last 50 years. *Indian J Med Res*. 2013 Apr;137(4):643-58.
4. Заболеваемость населения России в 2013 г. Статистические материалы. Москва; 2014 [Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2013 g. *Statisticheskie materialy* [Russia Morbidity in 2013. Statistical materials]. Moscow; 2014].
5. Tandon R. Rheumatic fever pathogenesis: Approach in research needs change. *Ann Pediatr Cardiol*. 2012;5(2):169-78. doi: 10.4103/0974-2069.99621
6. Полубенцева ЕИ. Ревматические клапанные поражения сердца (механизмы формирования, ранняя эволюция, дифференциальный диагноз): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва; 1995. 46 с. [Polubentseva EI. *Revmaticheskie klappanye porazheniya serdtsa (mekhanizmy formirovaniya, rannaya yevolyutsiya, differentsial'nyy diagnoz)*: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Rheumatic valvular heart disease (formation mechanisms, early evolution, differential diagnosis): Abstract. Doct. Dis. Moscow; 1995. 46 p.].
7. De Oliveira SK, Pelajo CF. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection (PANDAS): a Controversial Diagnosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(2):103-9. doi: 10.1007/s11908-010-0082-7
8. Esposito S, Bianchini S, Baggi E, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(12):2105-9. doi: 10.1007/s10096-014-2185-9
9. Macerollo A, Martino D. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013 Sep 25;3.
10. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. 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. *Circulation*. 2009;119(11):1541-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959
11. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86-102. doi: 10.1093/cid/cis629
12. De Holanda e Silva KG, Barratt G, de Oliveira AG, do Egito ES. Trends in rheumatic fever: clinical aspects and perspectives in prophylactic treatments. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(9):1099-110. doi: 10.1517/17425247.2012.702104
13. Gerber MA, Brown HW, Lee G, et al. Physicians' opinions about critical attributes of a potential group A streptococcal vaccine. *Vaccine*. 2010;28(44):7155-60. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.08.071
14. Tandon R. Preventing rheumatic fever: M-protein based vaccine. *Indian Heart J*. 2014;66(1):64-7. doi: 10.1016/j.ihj.2013.12.017