

УДК 616.24 002.771

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-11\(29\)-680-690](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-11(29)-680-690)

Борисюк Ірина Юріївна доктор фармацевтичних наук, доцент, завідувач кафедри технології ліків, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, 65000, <https://orcid.org/0000-0003-2824-9118>

Фізор Наталія Селіверстівна кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, 65000, <https://orcid.org/0000-0003-2204-9879>

Рокуль Дарина-Марія Валеріївна кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри технології ліків, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, 65000, <https://orcid.org/0000-0001-5083-8085>

РЕВМАТИЧНА ХВОРОБА НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ТОНЗИЛІТУ: ВИКЛИКИ СУЧАСНОСТІ

Анотація. У статті висвітлені проблемні питання ревматичної лихоманки в ендемічних регіонах світу та України у зв'язку з необхідністю широкого призначення антибіотикотерапії з приводу гострих та хронічних бактеріальних тонзилітів, що потребує детальної оцінки конкретної ситуації у доцільності призначення хіміотерапії. Детальний аналіз проводився на базі дитячого інфекційного відділення КУ «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» на основі диференційної діагностики особливостей клінічного перебігу бактеріальних тонзилітів, фарингітів у пацієнтів дитячого віку, відсотку поширеності ревматичної хвороби та окремих її форм у загальній популяції та конкретно у досліджуваних групах. Актуальність дослідницької роботи полягає у тому, що гостра ревматична лихоманка, ураження серця, суглобів, нирок та нервової системи внаслідок ускладненого перебігу гострого, хронічного ураження піднебінних мигдаликів являє серйозну проблему системи охорони здоров'я не тільки на території України, але і у всьому світі у зв'язку зі значним поширенням важких наслідків цього захворювання: хронічної застійної серцевої недостатності, інсульту, ендокардиту, смертельних випадків. Метою дослідження стало узагальнення принципів прогнозування розвитку аутоімунних ускладнень на фоні хронічного тонзиліту у різних вікових групах для планування індивідуального лікування антибактеріальними препаратами та використання клінічних правил прогнозу, що повинно використовуватися на первинній ланці медичної допомоги. Визначення критеріїв проводилося на основі детального аналізу анамнестичних даних, результатів клінічного, лабораторного, інструментального

дослідження пацієнтів, госпіталізованих для стаціонарного лікування з приводу гострого та хронічного тонзиліту, а також статистичних даних поширеності ревматичних ускладнень у цих досліджуваних групах. На основі проведеної роботи були узагальнені показання до антибактеріальної терапії гострого, хронічного тонзиліту, особливості перебігу та поширеність ревматичної хвороби у цих групах, доцільність медикаментозної профілактики ревматизму.

Ключові слова: ревматична хвороба, поліартрит, міокардит, мала хорея, гострий та хронічний тонзиліт, біцилінопрофілактика, бета-гемолітичний стрептокок групи А, гостра ревматична лихоманка.

Borysiuk Iryna Yuryivna PhD of pharmacy, Associate Professor, Head of Department of Drug Technology, Odesa National Medical University, Valikhovsky lane, 2, Odesa, 65000 <https://orcid.org/0000-0003-2824-9118>

Fizor Nataliia Seliverstivna Candidate of Pharmaceutical Sciences, Docent of Department of Drug Technology, Odesa National Medical University, Valikhovsky lane, 2, Odesa, 65000, <https://orcid.org/0000-0003-2204-9879>

Rokun Daryna-Mariia Valeriivna Candidate of Pharmaceutical Sciences, Assistant of Department of Drug Technology, Odesa National Medical University, Valikhovsky lane, 2, Odesa, 65000, <https://orcid.org/0000-0001-5083-8085>

RHEUMATIC DISEASE ON THE BACKGROUND OF CHRONIC TONSILLITIS: CHALLENGES OF TODAY

Abstract. The article highlights the problematic issues of rheumatic fever in endemic regions of the world and Ukraine in connection with the need for wide prescription of antibiotic therapy for acute and chronic bacterial tonsillitis, which requires a detailed assessment of the specific situation in the feasibility of prescribing chemotherapy. A detailed analysis was carried out on the basis of the children's infectious department of the "Odesa Regional Children's Clinical Hospital" on the basis of differential diagnosis of the features of the clinical course of bacterial tonsillitis, pharyngitis in children, the percentage of prevalence of rheumatic disease and its individual forms in the general population and specifically in the studied groups. The relevance of the research work is that acute rheumatic fever, damage to the heart, joints, kidneys and nervous system due to the complicated course of acute, chronic damage to the palatine tonsils is a serious problem of the health care system not only in Ukraine, but also in the whole world in connection with the significant spread of severe consequences of this disease: chronic congestive heart failure, stroke, endocarditis, and deaths. The purpose of the study was to generalize the principles of predicting the development of autoimmune

complications against the background of chronic tonsillitis in different age groups for planning individual treatment with antibacterial drugs and using clinical rules of prognosis, which should be used at the primary level of medical care. The criteria were determined based on a detailed analysis of anamnestic data, the results of clinical, laboratory, and instrumental research of patients hospitalized for inpatient treatment for acute and chronic tonsillitis, as well as statistical data on the prevalence of rheumatic complications in these studied groups. On the basis of the work carried out, the indications for antibacterial therapy of acute and chronic tonsillitis, the peculiarities of the course and prevalence of rheumatic disease in these groups, and the expediency of drug prevention of rheumatism were summarized.

Keywords: rheumatic disease, polyarthritis, myocarditis, mala chorea, acute and chronic tonsillitis, bicillin prophylaxis, group A beta-hemolytic streptococcus, acute rheumatic fever.

Постановка проблеми. Ревматична хвороба – серйозне ускладнення інфекційного процесу задньої стінки глотки, викликаного бета-гемолітичним стрептококом групи А (GABHS), яке вражає тканини суглобів, серцевий м'яз, нирки. У більшості пацієнтів з ревматизмом дослідники виділяють із зіву та крові цей збудник. Аутореактивні антитіла та Т-лімфоцити активно продукуються у відповідь на М-білковий компонент збудника та перехресно реагують з тканинами організму пацієнта – людським серцевим міозином, тропоміозином, ламініном [8].

Бета-гемолітичний стрептокок групи А – грампозитивна нерухома бактерія з гемолітичними властивостями, зі здатністю руйнувати еритроцити крові, і тим самим продукувати токсини: гемолізін, стрептолізін, стрептокінази А та В, гіалуронідазу, дезоксирибонуклеазу. Захворювання, які здатні викликати цей збудник різноманітні – тонзиліт, фарингіт, тонзилофарингіт, отит і, як наслідок, перенесених цих патологічних станів – гостру ревматичну лихоманку, ревматичну хворобу серця, пневмонію, гострий гломерулонефрит, міокардит, ендокардит, бешиху, стрептодермію, остеомієліт, септичний артрит.

Запальні процеси у ділянці піднебінних мигдаликів сприяють виникненню ревматичних ускладнень та погіршують ланки патогенезу цих патологічних станів. Основні фактори ризику – проникнення мікроорганізмів у лімфоїдну тканину з розвитком специфічних аутоімунних змін, серед яких чільне місце посідає ювенільний артрит у дитячому віці, ревматичний та реактивний артрит незалежно від віку.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Згідно з міжнародними даними поширеності ревматичних захворювань, ревматичний остеоартрит вражає близько 17% жіночого населення американських індіанців, корінних жителів Аляски, 22% канадських націй, 325 австралійських аборигенів, 6% новозеландських маорі. [4] Серед жителів Латинської Америки розлади

опорно-рухового апарату на тлі ревматизму зареєстровано у 34,5% звернень з приводу больового синдрому регіонарного характеру, при цьому дослідники зазначають різноманітні варіації поширеності клінічних форм ревматизму серед різних вікових груп та верств населення, що вимагає синдемічного підходу надання медичної допомоги з приводу цієї патології [5].

Поряд з ревматичним поліартритом, важливу проблему становить остеопороз, захворюваність яким згідно з дослідженнями невпинно зростає у зв'язку зі старінням пацієнтів з ревматизмом. Ця патологія виникає у зв'язку з процесами запалення в суглобах, їхньою нерухомістю [7].

Цікавим фактом є виявлена дослідниками генетична схильність до розвитку ревматичних захворювань після перенесених бактеріальних інфекцій, а саме незалежні геномні локуси – NAB1, KPNA4-ARL14, DGQK, L1MK1 NF PRR12, які відповідають за передачу сигналів інтерферону, епідермального фактора росту, за таких обставин доведено, що ці локуси містять інформацію про особливості аутоіммунітету, у зв'язку з чим частина пацієнтів схильна до виникнення ускладнень стрептококових інфекцій, у іншій частині пацієнтів ці ускладнення не розвиваються, незважаючи на важкість перебігу основного патологічного стану [1].

Беручи до уваги статистику поширеності ревматизму серед дитячого населення, слід зазначити, що у 75% випадків він розвивається до 15 років, за таких обставин кожен третій з 10 таких хворих помирає через 10 років, більше половини – через 20 років.

Згідно з сучасними даними статистичних досліджень ВООЗ, ревматична хвороба як причина інвалідизації молодого населення планети перевищує показники ішемічної хвороби серця та артеріальну гіпертензію. У світі ревматизмом страждає близько 12 млн. населення, 2/3 з них – діти у віці 5-15 років.

Згідно з статистичними даними ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», здоров'я населення найважливіше питання сучасності, водночас серед дітей 0-17 років на першому місці стоїть патологія дихальної системи, у структурі якої переважає гострий тонзиліт та фарингіт (близько 7,5%) та у 50% випадків серед дітей 5-15 років збудник тонзилофарингіту – бета-гемолітичний стрептокок групи А. На території України протягом останніх 30 років кількість летальних наслідків від ускладнень гострих та хронічних тонзилітів, фарингітів: ревматичної хвороби, гострої ревматичної лихоманки, хронічної ревматичної хвороби серця зменшилася у 4 рази, але у порівнянні з Польщею, Угорщиною, Румунією, Молдовою, Словаччиною смертність від цих захворювань є максимальною та становить 1160 осіб будь-яких груп населення.

Актуальним питанням ведення стрептококових фарингітів, ангін є адекватна антибіотикотерапія, яка використовується у всіх клінічних випадках до моменту видалення збудника з ураженої ділянки, водночас дослідники

зазначають про тривалість лікування не більше 10 днів у зв'язку з формуванням резистентності збудника до препарату, з іншого боку за цей період спостерігається клінічне та бактеріологічне одужання (у деяких випадках – протягом 5-ти днів). До 20 років доживає близько 50% дітей, у яких діагностований ревматизм.

Дані дослідників США зазначають, що щороку у близько 30 000 осіб до 25 років, 600 000 – до 50 років діагностується певна клінічна форма ревматичної хвороби як наслідок перенесеного бактеріального тонзиліту, найчастіше виявляється ревматична хвороба серця, поліартрит та мала хорея. Це дуже серйозна проблема, адже ревматизмом хворіють у переважній більшості дитяче та працездатне населення, що вкрай негативно впливає на економічний стан країни та становить важливе соціальне значення. Від ревматизму на території США помирає стільки ж дітей, скільки і від коклюшу, поліомієліту, дифтерії, скарлатини, кору, менінгіту в загальній кількості. На секційному матеріалі у США ревматичні вади серця зустрічаються у 1-4% випадків. На території Англії масові рентгенологічні дослідження, які проводилися протягом 3 років поспіль, відзначили, що ревматичні ураження серця зустрічаються у 4 випадках з кожної тисячі людей, водночас у розрахунок приймалися значні зміни форми або розмірів серця, що свідчить про значне поширення ревматизму.

На сьогоднішній момент найбільш поширеними ревматичними хворобами є ревматоїдний артрит (системне запальне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням дрібних суглобів за типом ерозивно-деструктивного поліартриту невиясненої етіології зі складним аутоімунним патогенезом) та паліндромний ревматизм (рідкісна доброякісна форма ураження суглобів та периартикулярних тканин, що проявляється рецидивуючим через нерегулярні проміжки часу яскраво вираженим, але повністю зворотним моноартритом, рідше – олігоартритом).

Диференційно діагностичними ознаками агресивного характеру перебігу ревматоїдного артрити після перенесених частих стрептококових інфекцій є виражений больовий синдром, руйнування суглобів, обмеження активності та участі у функціонуванні опорно-рухового апарату, за таких обставин близько 1/3 пацієнтів потребує хірургічного лікування протягом наступних 10 років, близько 90% мають ту чи іншу ступінь інвалідності протягом 20 років після початку захворювання. ВООЗ зазначає, що у більшості осіб з ревматоїдним артритом працездатність знижується протягом 5-ти років після появи основних симптомів. Було підраховано, що біля чверті пацієнтів з ревматоїдним артритом відчувають непрацездатність через 6 років після початку захворювання, а через 20 років ці показники збільшуються близько до 50%. За таких обставин, в учасників дослідження Canadian Early Arthritis Cohort (САТСН) було виявлено покращення функціонального стану та зниження активності захворювання протягом 2-х років після раннього початку

лікування (Boyd et al., 2013). Автори дослідження дійшли висновку, що результати лікування були пов'язані з більш агресивними стратегіями, які доступні на цей момент.

Дослідження з паліндромного ревматизму відзначають, що ознаки цього захворювання характерні для дорослого населення, але за останній час повідомляються випадки і у дітей. Це ускладнення характеризується повторними приступами болю, набряками, почервонінням суглобів та навколосуглобових тканин. Ці напади короткочасні, часто рецидивують, продовжуються протягом годин, інтервал між приступами коливається від декількох днів до декількох тижнів. Напад виникає раптово, найчастіше односуглобовий. Між приступами суглоби не болять. Прогресування патології залежить від декількох факторів, включаючи генетичну схильність, індивідуальні особливості імунного захисту, клінічні характеристики перебігу захворювання.

Метою статті є узагальнення частоти розвитку ревматичних ускладнень у дитячому віці, поширеності окремих клінічних форм ревматизму, принципів ведення пацієнтів на базі КУ «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» для формування стратегій відповідно до конкретного клінічного випадку.

Основний етап дослідження полягав у детальному аналізі історій хвороб дітей, які лікувалися у стаціонарних умовах з приводу гострого, загострення хронічного тонзиліту, фарингіту на базі КУ «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня». Рецензовані історії були поділені на дві групи: 30 історій – стрептококові інфекції легкого, середнього ступеню без ревматичних ускладнень, 30 історій – важкого ступеню з виявленими ревматичними ускладненнями.

Порівняння проводилося на основі детального аналізу вікової структури, основних клінічних проявів системних ревматичних ускладнень, окремих форм, принципів лабораторної, інструментальної діагностики, особливостей ведення пацієнтів дитячого віку. На основі проведеного дослідження сформовані висновки про поширеність стрептококових інфекцій на території м. Тернопіль та Тернопільської області, принципи ведення пацієнтів дитячого віку в залежності від ступеня перебігу основного захворювання та клінічної форми ревматичних ускладнень.

Виклад основного матеріалу. На основі проведеного детального аналізу захворюваності на стрептококові інфекції в КУ «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» було відібрано 30 історій дітей зі стрептококовими інфекціями легкого та середнього ступеня важкості та 30 історій – з важким перебігом цих інфекцій. Вікова структура групи з легким перебігом інфекції – від 4 до 10 років та 10-15 років (12 та 18 випадків, 40%, 60% відповідно у досліджуваній групі та 20%, 30% у загальній кількості пацієнтів дитячого віку). Група пацієнтів з важким перебігом стрептококової інфекції включала аналогічні вікові категорії дітей – 4-10 років (20 випадків, 67% у групі, 33% від

загальної кількості опрацьованих історій), 10-15 років (10 випадків – 33% у групі, 67% – від загальної кількості). У 40% дітей групи з легким перебігом стрептококової інфекції було діагностовано гострий тонзиліт без фонового інфікування, легкого ступеню важкості (від 0 до 6 років – 25%, 7-14 років – 15%), 60% становили пацієнти з загостренням хронічних стрептококових інфекцій (40% серед дітей 0-6 років, 20% – 7-14 років). Статева диференціація – група з легким перебігом: дівчат 10 (33%) та хлопчиків – 20 (67%); група з важким перебігом інфекції – дівчат 15 (50%) та хлопчиків 15 (50%). Епізодичність загострень тонзиліту у 65% випадків спостерігалася 2-3 рази на рік, 35% – більше 3 разів на рік.

У ході проведення дослідження проводилася оцінка функціонування піднебінних мигдаликів на основі цитологічних методів, імунологічного та біохімічного аналізу ротоглоткових виділень, включно з визначенням співвідношення клітинного складу. Для оцінки враховувалися новітні наукові дані про роль у виникненні місцевого захисту, пов'язаного з мигдаликами секреторного імуноглобуліну А (sIgA), α -інтерферону та інших неспецифічних чинників. У всіх підтверджених випадках хронічного тонзиліту були виявлені позитивні результати тесту на секторний імуноглобулін (підвищення його вмісту у межах 30%).

Імунологічний та функціональний стан мигдаликів вивчався за допомогою двох тестів – магнітотерапевтичного апарату «Магнітер» українського виробництва та шляхом мікробного навантаження мукозальною вакциною ІРС-19, за результатами яких рівень секреторного імуноглобуліну та інтерферону зростав більше 35%, що підтвердило бактеріальний генез патологічних станів.

Узагальнюючи дані анамнезу захворювання, у переважній більшості початок пов'язувався з переохолодженням (85%), анамнез життя дітей групи легкого перебігу без особливостей, групи з важким перебігом – обтяжений (часті загострення тонзиліту протягом року), у 20% (12 дітей) випадків була виявлена обтяжена генетична схильність (у 2 – хронічний тонзиліт у батька, 4 – хронічна ревматична хвороба серця у бабусі, 2 – хронічний ревматичний поліартрит, 1 – мала хорея в анамнезі у батька, 2 – ревматичний гломерулонефрит у матері та 1 – випадки гострої ревматичної лихоманки у матері).

При аналізі історій хвороб виявлене тривале збереження інтоксикаційного синдрому у групі з важким перебігом інфекції у порівнянні з іншою. Скарги на больовий синдром були виявлені в обох групах, але зберігалися довше у другій групі; почервоніння слизової оболонки зіву, білого кольору нашарування у ділянці мигдаликів; збільшення регіонарних лімфатичних вузлів – в обох групах.

За час аналізу виявлено у 10% (3 дітей) випадків групи з легким перебігом інфекції підвищений ризик виникнення серопозитивного

ревматичного артрити, основними проявами якого були мігруючі болі з переважним ураженням великих та середніх суглобів, під впливом проведеного лікування спостерігалось нівелювання симптомів ураження. С-реактивний білок підвищений у 90% випадків компенсованого тонзиліту, 40% - підвищення антистрептолізину-О більше 200 ОД/мл; ревматоїдного фактору – у 60% випадків.

Важливо зазначити розвиток у 30% випадків (9 дітей) групи з важким перебігом ревматичної хорей, яка проявлялася хорейними гіперкінезами, м'язовою гіпотонією, розладами статичної координації, судинною дистонією, різноманітними психоемоційними порушеннями. Також прослідковувалися 2 випадки поєднання симптомів неврологічних порушень з визначенням гіпермоторики, тіків, гіперкінезу, міоклоній; обсесивно-компульсивних розладів (діагностовані нав'язливі думки, ритуальні дії) з тіками, взаємозв'язком з хронічним тонзилітом, що було підтверджено мікробіологічними та серологічними дослідженнями.

У всіх досліджуваних випадках було виділено бета-гемолітичного стрептококу групи А як етіологічного фактору у мазках із зіву та визначено підвищення титру антистрептолізину-О, анти-ДНКаз В. У групі з важким перебігом інфекції проводилося визначення маркерів, які засвідчують про підвищену чутливість до ревматизму – антигени В-лімфоцитів Д8/17, антинейрональні антитіла. У 80% випадків (24 дітей) результати були позитивні.

Визначення остаточного діагнозу розвитку ревматичних ускладнень проводилося з врахуванням класифікації А. І. Нестерова та номенклатури ревматичної хвороби. У 40% (12 дітей) з групи важкого перебігу тонзиліту у подальшому спостерігалися повторні ревматичні лихоманки, які проявлялися симптомами кардиту, у 20% (6 дітей) – безперервно рецидивуючим перебігом, водночас кожен рецидив захворювання вважався новим епізодом ревматизму.

Згідно з аналізом, висока захворюваність дітей молодшого віку на гострі стрептококові інфекції та пов'язані з ними ревматичні ускладнення пов'язується з недостатньою зрілістю загальної та місцевої імунної системи, водночас низька захворюваність пацієнтів дорослого віку пояснюється самостійним лікуванням у домашніх умовах та не звертанням за медичною допомогою, внаслідок чого кількість зареєстрованих та підтверджених випадків серед дорослого населення набагато менше, ніж серед дитячого.

Також, у результаті дослідження було підтверджено факт етіологічної значущості стрептококової інфекції у розвитку важких ревматичних ускладнень у різноманітних клінічних формах, що призводить до потреби призначення групи інвалідності, у найважчих випадках – відтермінованого летального наслідку.

Основним питанням попередження розвитку хронічного тонзиліту та пов'язаного з ним ревматизму є первинна та вторинна профілактика, яку

необхідно обов'язково реалізовувати у групах підвищеного ризику на етапі первинної ланки надання медичної допомоги. До заходів первинної профілактики рекомендоване загартовування, раціональне харчування у відповідності з віковим аспектом, регулярне спостереження у стоматолога, оториноларинголога, при частих ангінах, фарингітах стрептококового походження – призначення бензилпеніциліну на 5-7 днів, після чого проводиться одна ін'єкція бензатин-бензилпеніциліну у вікових концентраціях.

У пацієнтів з підтвердженими випадками нападів гострої ревматичної лихоманки існує високий ризик повторення цих ситуацій, у зв'язку з чим таку групу пацієнтів рекомендовано вести з використанням вторинної профілактики після ретельного клінічного та параклінічного обстеження, а саме – призначення бензатинпеніциліну у визначених дозах згідно з конкретною клінічною ситуацією.

Протирецидивна терапія для всіх вікових груп пацієнтів з ревматичними ускладненнями полягає у безперервній біцилінопрофілактиці: бензатинпеніцилін у дозі 600 000 МО для пацієнтів з масою тіла менше 27 кг, 1,2 млн МО – більше 24 кг, внутрішньом'язово однократно один раз на 4 тижні. При виникненні ризику епідемічного спалаху гострої ревматичної лихоманки ця доза вводиться один раз на 3 тижні. Згідно з сучасними рекомендаціями Біцилін-5 не рекомендується для профілактики виникнення ревматизму.

При гострій ревматичній лихоманці без явищ кардиту антибіотикопротекцію рекомендовано проводити протягом 5 років, до 21 року – принцип «що довше», при наявності ознак ураження серцевого м'язу без клапанної патології – протягом 10 років, до 21 року життя; при ревматизмі з клапанними вадами серця – до 40 років або довічно.

Висновки. На основі проведеного аналізу можна сформулювати висновки, що гострі, хронічні тонзиліти, ангіни, фарингіти, які викликаються бета-гемолітичним стрептококом групи А є актуальною проблемою внаслідок значного поширення цих захворювань у людській популяції, у першу чергу серед дитячого населення, що призводить до розвитку важких ускладнень – ревматичних захворювань, які стають причиною розвитку стійкої інвалідності, життєво небезпечних патологічних станів, що вимагає від медичних працівників незалежно від ланки та рівня надання допомоги чітких алгоритмів первинної, вторинної профілактики, повноцінного ведення конкретного випадку стрептококової інфекції, гострої ревматичної лихоманки та хронічної ревматичної хвороби з індивідуальним підходом.

Література:

1. Acosta-Herrera M., Kerick M., González-Serna D., Wijmenga C., Franke A., Gregersen P. K., & Scleroderma Genetics Consortium. Genome-wide meta-analysis reveals shared new loci in systemic seropositive rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019. № 78(3). Pp. 311-319

2. Bryant P. A., Smyth G. K., Gooding T., Oshlack A., Harrington Z., Currie B., & Curtis N. Susceptibility to acute rheumatic fever based on differential expression of genes involved in cytotoxicity, chemotaxis, and apoptosis. *Infection and immunity*. 2014. № 82(2)ю Pp. 753-761.
3. Brook I. Treatment challenges of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngotonsillitis. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2017. № 21. Pp. 286-296.
4. McDougall C., Hurd K., & Barnabe C. Systematic review of rheumatic disease epidemiology in the indigenous populations of Canada, the United States, Australia, and New Zealand. *In Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017. № 46 (5). Pp. 675-686.
5. Peláez-Ballestas I., Granados Y., Quintana R., Loyola-Sánchez A., Julián-Santiago F., Rosillo C., & Pons-Éstel B. A. Epidemiology and socioeconomic impact of the rheumatic diseases on indigenous people: an invisible syndemic public health problem. *Annals of the rheumatic diseases*ю.2018. № 77(10). Pp. 1397-1404.
6. Tontsch D., Pankuweit S., & Maisch B. Autoantibodies in the sera of patients with rheumatic heart disease: characterization of myocardial antigens by two-dimensional immunoblotting and N-terminal sequence analysis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2000. № 121(2). Pp. 270-274.
7. Adami G., Fassio A., Rossini M., Caimmi C., Giollo A., Orsolini G., ... & Gatti D. Osteoporosis in rheumatic diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019. № 20(23). P. 5867.
8. Kulik E., Stuart B., & Willcox M. Predictors of rheumatic fever in sore throat patients: a systematic review and meta-analysis. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2022. № 116(4). Pp. 286-297.
9. Masheyko A. M. Analysis of the incidence of acute pharyngitis and tonsillitis and their poststreptococcal complications in children in Ukraine. *Social pharmacy in health care*. 2017. № 3(1). Pp. 14-22.
10. Seckeler M. D., & Hoke T. R. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clinical epidemiology*. 2011. № 3. Pp. 67-84.

References:

1. Acosta-Herrera, M., Kerick, M., González-Serna, D., Wijmenga, C., Franke, A., Gregersen, P. K., & Scleroderma Genetics Consortium. (2019). Genome-wide meta-analysis reveals shared new loci in systemic seropositive rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(3), 311-319 [in English].
2. Bryant, P. A., Smyth, G. K., Gooding, T., Oshlack, A., Harrington, Z., Currie, B., & Curtis, N. (2014). Susceptibility to acute rheumatic fever based on differential expression of genes involved in cytotoxicity, chemotaxis, and apoptosis. *Infection and immunity*, 82(2), 753-761 [in English].
3. Brook, I. (2017). Treatment challenges of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngo-tonsillitis. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 21, 286-296 [in English].
4. McDougall, C., Hurd, K., & Barnabe, C. (2017). Systematic review of rheumatic disease epidemiology in the indigenous populations of Canada, the United States, Australia, and New Zealand. *In Seminars in arthritis and rheumatism*, 46 (5), 675-686 [in English].
5. Peláez-Ballestas, I., Granados, Y., Quintana, R., Loyola-Sánchez, A., Julián-Santiago, F., Rosillo, C., & Pons-Éstel, B. A. (2018). Epidemiology and socioeconomic impact of the rheumatic diseases on indigenous people: an invisible syndemic public health problem. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(10), 1397-1404 [in English].
6. Tontsch, D., Pankuweit, S., & Maisch, B. (2000). Autoantibodies in the sera of patients with rheumatic heart disease: characterization of myocardial antigens by two-dimensional immunoblotting and N-terminal sequence analysis. *Clinical & Experimental Immunology*, 121(2), 270-274 [in English].

7. Adami, G., Fassio, A., Rossini, M., Caimmi, C., Giollo, A., Orsolini, G., ... & Gatti, D. (2019). Osteoporosis in rheumatic diseases. *International journal of molecular sciences*, 20(23), 5867 [in English].
8. Kulik, E., Stuart, B., & Willcox, M. (2022). Predictors of rheumatic fever in sore throat patients: a systematic review and meta-analysis. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 116(4), 286-297 [in English].
9. Masheyko, A. M. (2017). Analysis of the incidence of acute pharyngitis and tonsillitis and their poststreptococcal complications in children in Ukraine. *Social pharmacy in health care*, 3(1), 14-22 [in English].
10. Seckeler, M. D., & Hoke, T. R. (2011). The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clinical epidemiology*, 3, 67-84 [in English].