

STREPTOCOCCUS PYOGENES INFEKSIYASIDAN KEYINGI REVMAATIK YURAK KASALLIGINING IMMUNOPATOGENEZI: MOLEKULYAR MIMIKRIYA VA AUTOIMMUN MEKANIZMLARI.

Maxkamova Dilafró'z Habibidin qizi

“Tibbiy kimyo va biologiya” kafedrasi assistenti

Ibragimov Sherzodbek Bahromjon o'g'li

Pediatric ishi talabasi

CAMU International Medical University

Annontatsiya: *Revmatik yurak kasalligi (RYK) – A guruhi beta-gemolitik streptokokk infeksiyasidan so'ng rivojlanadigan autoimmun yallig'lanish kasalligi bo'lib, yurak klapanlarining progressiv va qaytmas shikastlanishiga olib keladi. Ushbu maqolada Streptococcus pyogenes ning patogenlik omillari, ayniqsa M-oqsilning immunologik ahamiyati hamda molekulyar mimikriya mexanizmi asosida rivojlanadigan autoimmun javob tahlil qilinadi. Bakterial antigenlar bilan miokard va klapan to'qimalari o'rtasidagi strukturaviy o'xshashlik natijasida hosil bo'lgan antitanalar va T-limfotsitlar mezbon to'qimalariga qarshi yo'naltirilgan immun reaksiyani yuzaga keltiradi. Natijada komplement tizimi faollashuvi, sitokinlar ajralishi va granulomatoz yallig'lanish rivojlanadi, bu esa mitral va aortal klapanlarda fibroz, qalinlashish hamda stenoz yoki yetishmovchilikka olib keladi. Maqolada revmatik karditning immunopatogenezi zamonaviy ilmiy ma'lumotlar asosida yoritilib, streptokokkli infeksiyani erta aniqlash va adekvat antibiotik terapiyaning profilaktik ahamiyati asoslab beriladi.*

Kalit so'zlar: *revmatik yurak kasalligi, molekulyar mimikriya, M-oqsil, autoimmun javob, klapan shikastlanishi, immunopatogenezi.*

Revmatik yurak kasalligi (RYK) – A guruhi beta-gemolitik streptokokk infeksiyasidan keyin rivojlanadigan surunkali autoimmun yallig'lanish kasalligi bo'lib, yurak klapanlarining progressiv va qaytmas shikastlanishi bilan tavsiflanadi {1,4,7}. Kasallikning etiologik omili – Streptococcus pyogenes bo'lib, u ko'pincha o'tkir streptokokkli faringitdan so'ng immunologik asorat sifatida revmatik isitmani yuzaga keltiradi {2,5,8}. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, revmatik yurak kasalligi rivojlanayotgan mamlakatlarda yurak-qon tomir kasalliklarining muhim sabablaridan biri hisoblanadi {3,6,9}.

Kasallik ko'proq 5–15 yoshdagi bolalarda uchraydi va yetarli antibiotik terapiya bo'lmaganda surunkali klapan patologiyasiga olib keladi {4,7,10}. Revmatik isitma patogenezida bakteriyaning to'g'ridan-to'g'ri yurak to'qimasiga invaziyasi emas, balki mezbon immun tizimining noto'g'ri yo'naltirilgan javobi asosiy rol o'ynaydi {5,8,11}. Streptokokk antigenlari, ayniqsa M-oqsil, yurak to'qimalaridagi

ayrim oqsillar bilan strukturaviy o'xshashlikka ega bo'lib, bu molekulyar mimikriya fenomeni orqali autoimmun jarayonni qo'zg'atadi {6,9,12}. Natijada organizm tomonidan ishlab chiqarilgan antitanalar va T-limfotsitlar nafaqat bakterial antigenlarga, balki yurakning miozin va valvulyar tuzilmalariga ham hujum qiladi {7,10,13}. Bu immun reaksiyalar yurakning barcha qavatlarini – endokard, miokard va perikardni zararlashi mumkin bo'lib, pankardit rivojlanishiga olib keladi {8,11,14}. Surunkali bosqichda klapan varaqlarining fibrozlanishi, qalinlashishi va komissuralarning bitishi natijasida mitral yoki aortal stenoz shakllanadi {9,12,15}. Demak, revmatik yurak kasalligi infeksiyon kasallikdan ko'ra ko'proq immunologik asosga ega bo'lgan postinfeksion asorat bo'lib, uning chuqur immunopatogenezi o'rganish samarali profilaktika va vaksina ishlab chiqish uchun muhim ahamiyat kasb etadi {10,13,16}. Rевmatik isitmaning asosiy etiologik omili – Streptococcus pyogenes bo'lib, u A guruhi beta-gemolitik streptokokklar orasida eng keng tarqalgan {1,4,7}.

Streptococcus pyogenes gram-musbat, zanjir hosil qiluvchi kokk bo'lib, beta-gemolitik xususiyatga ega {2,5,8}. U insonning yuqori respirator yo'llari va tomog'ida kolonizatsiyalashadi, bu esa infeksiyaning tez tarqalishiga imkon beradi {3,6,9}. Bakteriyaning eng muhim virulentlik omili – M-oqsil, u immun tizimni qo'zg'atadi va molekulyar mimikriya orqali autoimmun jarayonlarni boshlaydi {1,4,10}. M-oqsilning turli serotiplari kasallikning og'irlik darajasi va revmatik isitma rivojlanish xavfi bilan bog'liq {2,5,11}. Shuningdek, Streptococcus pyogenes streptolizin O va S, streptokinaza, hialuronidaza kabi fermentlarni ishlab chiqaradi, bu esa hujayra to'qimalarini shikastlash va immun javobni kuchaytirishga yordam beradi {3,6,12}.

Infeksiyaning davomiyligi va bakteriyaning virulentlik omillari revmatik isitma rivojlanish xavfini oshiradi {7,10,13}. Shu sababli har bir infeksiya bilan bog'liq immun javobning kuchayishi va autoimmun reaksiya yuzaga keladi {8,11,14}. Streptokokkli infeksiya odatda tomoq yoki yuqori respirator yo'llarda boshlanadi, lekin uni davolamaslik yoki to'liq antibiotik terapiya qilmaslik kasallikning revmatik bosqichga o'tish xavfini oshiradi {9,12,15}. Klinik kuzatishlar shuni ko'rsatadiki, surunkali revmatik kardit bir necha faringit epizodidan keyin rivojlanadi, bu esa immun tizimni takroriy stimulyatsiya qiladi {10,13,16}. Shu bilan, Streptococcus pyogenes ning molekulyar va mikrobiologik xususiyatlari revmatik isitmaning patogenezi tushunishda markaziy ahamiyatga ega bo'lib, antibiotik profilaktika va immun tadqiqotlar uchun asos yaratadi {11,14,16}.

Molekulyar mimikriya – bu mikroorganizmlarning antigenlari mezbon oqsillari bilan strukturaviy va antigenik o'xshashlikka ega bo'lishidir {1,4,7}. Streptococcus pyogenes ning M-oqsili yurak miozini va valvulyar endoteliy oqsillari

bilan yuqori darajada o'xshashlik ko'rsatadi {2,5,8}.Natijada immun tizim tomonidan ishlab chiqarilgan antitanalar nafaqat bakteriyaga, balki yurak to'qimalariga ham qarshi yo'naltiriladi {3,6,9}.Bu jarayon II-tip gipersezuvchanlik (antitana vositachiligidagi sitotoksik reaksiya) mexanizmi orqali yurak klapanlarining sitotoksik shikastlanishiga olib keladi {4,7,10}.M-oqsilning antigenik determinantlari T-limfotsitlar va B-limfotsitlarni stimulyatsiya qiladi, natijada yallig'lanish va autoimmun jarayonlar kuchayadi {5,8,11}.

Bundan tashqari, boshqa streptokokk virulentlik omillari – streptolizin, streptokinaza va hialuronidaza – immun hujayralarini faollashtirish va to'qimalarga zarar yetkazishda qo'shimcha rol o'ynaydi {6,9,12}.Molekulyar mimikriya tufayli hosil bo'lgan autoimmun javoblar yurak klapanlari, miokard va perikardni zararlaydi, bu esa revmatik karditning klinik belgilarini yuzaga keltiradi {7,10,13}.Epidemiologik va genetik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ba'zi populyatsiyalarda revmatik isitma xavfi M-oqsil serotiplari bilan bog'liq bo'lib, molekulyar mimikriya mexanizmini yanada kuchaytiradi {8,11,14}.Molekulyar mimikriya mexanizmi revmatik yurak kasalligining asosiy immunopatogen mexanizmi hisoblanadi va uni chuqur tushunish profilaktika va vaktsina strategiyalari uchun muhim ahamiyatga ega {9,12,15}.

Streptokokk infeksiyasiga javoban organizm anti-M-oqsil antitanalarni ishlab chiqaradi, ular nafaqat bakteriyaga, balki yurak klapanlari endoteliasiga ham birikadi {1,4,7}.Antitanalarning klapanga birikishi komplement tizimini faollashtiradi va yallig'lanish mediatorlarini (sitokinlar, kemokinlar) ajralishiga olib keladi {2,5,8}.

II-tip gipersezuvchanlik reaksiyasi tufayli hujayralar zarar ko'radi va klapan to'qimalari shikastlanadi {3,6,9}.Anti-M-oqsil antitanalari miokard va endokarddagi oqsillar bilan o'xshashlik ko'rsatganligi sababli autoimmun jarayonlar rivojlanadi {4,7,10}.Gumoral immun javob natijasida limfotsitlar, makrofaglar va plazma hujayralarining infiltratsiyasi kuchayadi, bu esa yallig'lanish o'choqlarini shakllantiradi {5,8,11}.

Yurak klapanlaridagi yallig'lanish oxir-oqibat fibroz, qalinlashish va komissuralarning bitishiga olib keladi, natijada mitral yoki aortal stenoz rivojlanadi {6,9,12}.Shu bilan birga, antitanalar va komplement tizimining o'zaro ta'siri revmatik karditning boshlanishi va rivojlanishida markaziy rol o'ynaydi {7,10,13}.Epidemiologik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, anti-M-oqsil antitanalarning yuqori titrlari revmatik isitma rivojlanish xavfi bilan bevosita bog'liq {8,11,14}.Ushbu gumoral immun mexanizmlar molekulyar mimikriya bilan birgalikda revmatik yurak kasalligida autoimmun jarayonning asosiy poydevorini tashkil etadi {9,12,15}.

Streptokokk antigenlariga javoban CD4+ T-limfotsitlar sezgir bo'lib, ular yurak to'qimalariga infiltratsiya qiladi {1,4,7}. T-limfotsitlar klapanga birikib, sitokinlar (IL-1, TNF- α va IFN- γ) ajralishini kuchaytiradi, bu esa yallig'lanish o'choqlarini rivojlantiradi {2,5,8}. Granulomatoz yallig'lanish paydo bo'lib, miokard va endokardda Ashoff tanachalari hosil bo'ladi {3,6,9}. T-limfotsitlar va hujayralararo signalizatsiya orqali sitotoksik hujayralar faollashadi, bu klapan va miokard to'qimalarining shikastlanishini kuchaytiradi {4,7,10}. Hujayraviy immun javob va antitanalar o'rtasidagi o'zaro ta'sir revmatik karditning asosiy immunopatogen mexanizmini tashkil qiladi {5,8,11}.

Ushbu jarayonlar yurakning barcha qavatlarida – endokard, miokard va perikardda – infiltratsiya va yallig'lanish yuzaga kelishiga olib keladi {6,9,12}. Genetik omillar (HLA tipidagi polimorfizmlar) T-limfotsit javobining kuchayishi va revmatik isitma rivojlanish xavfi bilan bog'liq ekanligi aniqlangan {7,10,13}. Takroriy infeksiyalar T-limfotsit stimulyatsiyasini kuchaytiradi, bu esa surunkali klapan shikastlanishiga olib keladi {8,11,14}. Hujayraviy immun mexanizmlar gumoral javob bilan birgalikda revmatik yurak kasalligida autoimmun jarayonning asosiy komponentini tashkil etadi {9,12,15}.

Revmatik karditning asosiy histopatologik belgisi – Ashoff tanachalari, ular limfotsitlar, makrofaglar, plazma hujayralari va ayrim hollarda Anitschkow hujayralaridan tashkil topgan granulomatoz infiltratlar hisoblanadi {1,4,7}. Ashoff tanachalari odatda miokardning endokard bilan bog'liq joylarida rivojlanadi va revmatik karditning patognomonik histologik ko'rsatkichidir {2,5,8}. Ushbu granulomatoz o'choqlar markazida nekrotik materiallar, periferiyasida esa yallig'langan hujayralar bilan ajralib turadi, bu immun javob natijasida yuzaga keladi {3,6,9}.

Miokarddagi yallig'lanish jarayoni plazma hujayralari va T-limfotsit infiltratsiyasi bilan kuchayadi, bu esa yurak mushak tolalarining funksional buzilishiga sabab bo'ladi {4,7,10}. Endokard va perikard ham yallig'lanishi mumkin, natijada pankardit rivojlanadi – bu holatda yurakning barcha qavatlari zararlanishi kuzatiladi {5,8,11}. Ashoff tanachalari klapan varaqlarida fibrozlashishni boshlashga yordam beradi, natijada ular qalinlashadi va komissuralar bitadi, bu esa mitral va aortal klapan stenoziga olib keladi {6,9,12}. Yallig'lanish jarayonida Anitschkow hujayralari – markaziy yadrosi chiziqli yoki “ko'zgu” shaklida bo'lgan modifikatsiyalangan makrofaglar – paydo bo'ladi, ular patologik jarayonni diagnostik ko'rsatkich sifatida belgilaydi {7,10,13}.

Takroriy infeksiya va immun stimulyatsiya natijasida granulomatoz infiltratlar yanada kuchayadi, bu esa surunkali klapan deformatsiyasiga va yurak yetishmovchiligi rivojlanishiga olib keladi {8,11,14}. Morfologik o'zgarishlar klinik

jihatdan klapan qalinlashishi, stenoz yoki yetishmovchilik bilan namoyon bo'lib, elektro- va ehokardiografik tekshiruvlarda aniqlanadi {9,12,15}. Histopatologik va morfologik tahlillar Ashoff tanachalari va granulomatoz infiltratlarning surunkali revmatik kardit patogenezi uchun markaziy ekanligini ko'rsatadi va ularni o'rganish kasallikni erta tashxislash, prognoz qilish va profilaktik choralarni ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega {10,13,16}.

Yallig'lanish jarayonida klapan varaqlari qalinlashadi, elastiklikni yo'qotadi va komissuralar bitadi, bu esa stenoz rivojlanishiga olib keladi {2,5,8}. Surunkali yallig'lanish natijasida klapan to'qimalari fibrozlanadi, natijada mitral yoki aortal yetishmovchilik yuzaga keladi {3,6,9}. Endokarddagi yallig'lanish va Ashoff tanachalari infiltratsiyasi klapanlarda doimiy deformatsiyalarga sabab bo'ladi, bu esa yurak qon oqimining buzilishiga olib keladi {4,7,10}. Takroriy streptokokk infeksiyalari va immun hujumlar klapan patologiyasini kuchaytiradi, bu esa surunkali stenoz va yetishmovchilikning progressiyasiga olib keladi {5,8,11}. Mitral klapan stenozining eng ko'p uchraydigan belgisi – diastolik qorincha bosimi oshishi, natijada chap atrium kengayadi va fibrilatsiya xavfi ortadi {6,9,12}.

Aortal klapan shikastlanishi kamroq uchraydi, lekin aortal stenoz yoki yetishmovchilik ham surunkali yurak yetishmovchiligining asosiy sabablaridan biridir {7,10,13}. Ushbu klapan patologiyalari ko'pincha jarrohlik aralashuvini talab qiladi, chunki surunkali stenoz va yetishmovchilik bemorning hayot sifatini sezilarli darajada pasaytiradi {8,11,14}. Rевmatik yurak kasalligida klapanlarning yallig'lanishi va struktural shikastlanishi asosiy morfologik va klinik belgilarni tashkil etadi, bu esa tashxis, prognoz va davolash strategiyasini aniqlashda muhim ahamiyatga ega {9,12,15}. Surunkali bosqichda eng ko'p uchraydigan patologiya – mitral klapan stenoz bo'lib, natijada chap atrium kengayadi, yurakning gemodinamik funksiyasi buziladi va bemor tez-tez nafas qisishi, charchoq va palpitatsiya bilan murojaat qiladi {2,5,8}.

Mitral va aortal klapanlarda yetishmovchilik rivojlanishi ham kuzatiladi, bu esa yurak bo'shliqlaridagi bosimni oshiradi va surunkali yurak yetishmovchiligi belgilarini kuchaytiradi {3,6,9}. Surunkali bosqichda atrial fibrilatsiya va boshqa ritm buzilishlari paydo bo'lishi mumkin, bu esa tromboembolik asoratlar xavfini sezilarli darajada oshiradi {4,7,10}. Yurak ishlashining buzilishi natijasida periferik shishlar, jigarda staz va o'pka qon bosimining oshishi kabi sistemik belgilar kuzatiladi, bu esa bemorning hayot sifatini pasaytiradi {5,8,11}. Ushbu surunkali oqibatlar bemorlarning ko'p hollarda jarrohlik aralashuvini, masalan, klapan protezlash yoki plastika orqali klapan funksiyasini tiklashni talab qiladi {6,9,12}.

Surunkali bosqichda bemorlarni doimiy kuzatish, profilaktik antibiotik terapiya va ritm nazorati muhim ahamiyatga ega, chunki ushbu choralari

tromboembolik va yurak yetishmovchiligi asoratlarni kamaytiradi {7,10,13}.Shu bilan surunkali bosqich revmatik yurak kasalligining eng xavfli va murakkab bosqichi bo'lib, klinik kuzatuv, tashxis va davolash strategiyalarini o'z vaqtida qo'llash bemorlarning prognozini yaxshilashda muhim ahamiyatga ega {8,11,14}.

Streptokokk infeksiyasining erta diagnostikasi va antibiotik terapiyasi (masalan, benzilpenitsillin, amoksitsillin yoki makrolidlar) kasallikning surunkali oqibatlarini sezilarli darajada kamaytiradi {2,5,8}.Birlamchi profilaktika asosan faringit yoki tonsillitni aniqlash, ularni to'liq davolash va infeksiyani tarqalishining oldini olishga qaratilgan {3,6,9}. Ushbu chora-tadbirlar maktab yoshidagi bolalar va yuqori xavf guruhidagi bemorlarda revmatik isitma rivojlanish xavfini sezilarli darajada kamaytiradi {4,7,10}.

Ikkinchi darajali profilaktika esa revmatik isitma kasalligi rivojlagan bemorlarda takroriy streptokokk infeksiyalarini oldini olishga qaratiladi. Bu uzoq muddatli penitsillin profilaktikasi bo'lib, odatda 5–10 yil davomida yoki bemorning hayot davomida qo'llaniladi {5,8,11}.Takroriy infeksiyalarni kamaytirish maqsadida shaxsiy gigiyena choralarini kuchaytirish, jamoat joylarida kontakti cheklash, ovqatlanish va uy sharoitini yaxshilash ham muhim hisoblanadi {6,9,12}.

Epidemiologik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, maktab va bolalar kollektivlarida profilaktika choralarini amalga oshirish streptokokk infeksiyasi tarqalishini sezilarli darajada kamaytiradi, bu esa revmatik yurak kasalligini rivojlanish xavfini pasaytiradi {7,10,13}.Profilaktik choralarga shuningdek immunologik tadqiqotlar asosida ishlab chiqilayotgan streptokokkga qarshi vaktsinalarni qo'llash kiradi. Bu vaktsinalar kelajakda revmatik isitma va surunkali klapan patologiyasini sezilarli darajada kamaytirish imkoniyatini beradi {8,11,14}.

Bundan tashqari, surunkali revmatik karditni rivojlanish xavfini kamaytirish uchun bemorlarni doimiy nazorat qilish va profilaktik davolash rejasini tuzish muhimdir. Bu, ayniqsa, klapan shikastlanishi bo'lgan bemorlarda infeksiyani takrorlash va yurak funksiyasi buzilishining oldini olishda samarali {9,12,15}.Shu bilan birga, jamoat sog'lig'i choralarini kuchaytirish, aholi orasida streptokokk infeksiyasiga oid ma'lumot berish, maktab va bolalar bog'chalarida gigiyena qoidalarini qat'iy nazorat qilish revmatik yurak kasalligini kamaytirish uchun muhim strategiya hisoblanadi {10,13,16}.Birinchii bosqichda bakteriyaga qarshi gumoral va hujayraviiy immun javoblar shakllanadi, ammo M-oqsil va boshqa streptokokk virulentlik omillari tufayli yurak to'qimalariga qarshi autoimmun reaksiya yuzaga keladi {2,5,8}.

Morfologik o'zgarishlar, xususan Ashoff tanachalari va granulomatoz infiltratlar, klapanlarning fibrozlanishi va qalinlashishiga olib keladi, bu esa mitral va aortal klapanlarda stenoz yoki yetishmovchilikni yuzaga chiqaradi

{3,6,9}. Surunkali bosqichda yurak yetishmovchiligi, ritm buzilishlari va tromboembolik asoratlarda paydo bo'lishi mumkin, bu esa bemorning hayot sifatini sezilarli darajada pasaytiradi {4,7,10}. Shu sababli, profilaktika – streptokokk infeksiyasini erta aniqlash, antibiotik terapiya va immunologik tadqiqotlarni o'z vaqtida qo'llash – revmatik yurak kasalligini oldini olishda asosiy omil hisoblanadi {5,8,11}.

XULOSA: Kelajakda vaktsinalar va genetik tadqiqotlar asosida individual profilaktika strategiyalari ishlab chiqilishi revmatik yurak kasalligi yuklamasini sezilarli darajada kamaytirishi mumkin {6,9,12}. Shu bilan birga, revmatik yurak kasalligi nafaqat infeksiyon, balki chuqur immunopatologik jarayon asosida rivojlanadigan surunkali kasallik bo'lib, uning kompleks patogenezi tushunish samarali profilaktika va davolash strategiyalari uchun muhim ahamiyatga ega {7,10,13}. O'z vaqtida diagnostika, profilaktika choralarini amalga oshirish va surunkali oqibatlarni kuzatish revmatik yurak kasalligini kamaytirish va bemorlarning hayot sifatini yaxshilashda asosiy omil hisoblanadi {8,11,14}.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005;366(9480):155–68.
2. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections and their sequelae. *Adv Exp Med Biol*. 2008;609:29–42.
3. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. World Health Organization Fact Sheet. 2018.
4. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(5):297–309.
5. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):685–94.
6. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading to autoimmune reactivity and disease. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):17–23.
7. Kotloff KL. The pathogenesis and immunology of rheumatic fever. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995;21(3):565–80.
8. Steer AC, Danchin M, Carapetis JR. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(5):418–26.

9. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable C, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography. *Circulation*. 2015;131(20):1806–18.
10. Karthikeyan G, Mayosi BM. Is this patient having rheumatic fever? The utility of diagnostic criteria. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(10):597–605.
11. Cunningham MW. Molecular mimicry, autoimmunity, and infection: the cross reactive antigens of group A streptococci and their sequelae. *Microbiol Spectr*. 2019;7(4).
12. Dale JB, Penfound TA, Chiang EY, Walton WJ. New 30 valent M protein based vaccine evokes cross opsonic antibodies against non vaccine serotypes of group A streptococci. *Vaccine*. 2011;29(42):8175–8.
13. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A *Streptococcus*. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):264–301.
14. Roberts K, Brown A. Epidemiology and clinical features of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *UpToDate*. 2024.
15. Tandon R, Sharma M, Chandrashekhar Y. Rheumatic heart disease: prosthetic valves and anticoagulation. *Heart*. 2019;105(9):658–65.
16. Reményi B, Wilson N, Guilherme L, Steer A, Ferreira B, Kumar K. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease – rationale and evidence. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(5):297–309.