



ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

Нормахматов Бахтиёр Ботиралиевич

ассистент кафедры педиатрии №3 и медицинской генетики

Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация: *Введение.* Несмотря на значительный прогресс в снижении заболеваемости, острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) на протяжении последних десятилетий наблюдается во всех странах мира. Определение особенностей течения заболевания имеет важное значение для своевременной диагностики, что требует тщательного анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Ключевые слова: *острая ревматическая лихорадка, критерии Киселя - Джонса, дети, клиничко-анамнестические особенности, цитокины.*

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) — постинфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванное бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), проявляющееся как системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией в сердечно-сосудистой системе (кардит), суставах (мигрирующий полиартрит), головном мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, ревматические узелки). ОРЛ как заболевание было известно уже в V в. до н. э. Долгое время врачи считали, что воспаление в суставах вызывается некой токсичной жидкостью, распространяющейся по всему организму. Отсюда и произошло первоначальное название заболевания — «ревматизм» (от греч. rheumatismos — истечение жидкости). Поражение сердечно-сосудистой системы считалось осложнением суставного синдрома. Только после выхода в свет выдающихся трудов французского врача Ж.-Б. Буйо и русского врача Г.И. Сокольского (1836) ревматизм был выделен в качестве



самостоятельного заболевания, сопровождающегося поражением сердца. ОРЛ – одно из немногих ревматических заболеваний, этиология которого точно доказана. По образному выражению академика. А.И. Нестеров, стоявший у истоков отечественной ревматологической школы, «без стрептококка нет ни ревматизма, ни его рецидивов». Внедрение систем диагностики, лечения и профилактики способствовало повсеместному снижению заболеваемости ОРЛ к середине XX в., однако в развивающихся странах она по-прежнему остается широко распространенным заболеванием. Более того, в конце 80-х гг. XX в. были зафиксированы вспышки ОРЛ в Японии и ряде штатов США среди обеспеченных слоев населения, а также «поистине драматический рост стрептококковых инфекций» в развитых странах [2–3]. Эта тенденция не обошла стороной и Российскую Федерацию. Так, в 2002 году вспышка заболеваемости ОРЛ была зарегистрирована в Хабаровском крае. В Москве с 2003 года отмечается рост распространенности ОРЛ. Кроме того, при длительном наблюдении не снижаются показатели первичного выявления хронической ревматической болезни сердца (ХРБС). Диссоциация между распространенностью ОРЛ и ХРБС может свидетельствовать о преобладании латентных форм ОРЛ, которые часто остаются нераспознанными.

Еще в 1889 году У. Чидл обратил внимание на то, что шансы развития ОРЛ у человека с семейным анамнезом этого заболевания примерно в 5 раз выше, чем у лиц без него. Этот факт был подтвержден более поздними исследованиями, которые показали, что наследственная предрасположенность к ОРЛ не имеет простой моногенной природы. Исследования глобальной экспрессии генов, проведенные *in vitro* на культурах клеток человека после их активации различными бактериями и *in vivo* на мышах, продемонстрировали уникальную способность БГСА индуцировать массовую экспрессию генов цитокинов, апоптоза и цитотоксичности, а также активировать макрофаги как по классическому, так и по альтернативным механизмам. Несмотря на многолетние работы в этой области, задача выявления генетических маркеров предрасположенности к ОПН далека от завершения. Существуют



предположения, что некоторые молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR4, HLA-DR53), полиморфизм генов иммунного ответа (ген фактора некроза опухоли- α - TNF- α ; иммуноглобулина Fc-gamma-RIIA; Toll-подобных рецепторов, ответственных за врожденный антибактериальный иммунный ответ) [4], однако конкретные аллели или нуклеотидные последовательности, ассоциированные с ОПН, пока не выявлены. Наиболее надежным маркером предрасположенности к ОРЛ в настоящее время признан поверхностный антиген В-лимфоцитов D8/17, который изучался, в том числе, и отечественными авторами [5]. Показано, что содержание D8/17-позитивных В-клеток у больных ОРЛ значительно выше, чем у здоровых людей, в том числе в регионах, эндемичных по БГСА-инфекции, однако роль D8/17 в патогенезе аутоиммунных реакций также остается неясной. Чувствительность и специфичность классических критериев Киселя-Джонса, традиционно используемых для диагностики ОРЛ, по мнению некоторых авторов, оказались недостаточными, особенно в регионах с высокой распространенностью заболевания. Так, в ряде случаев заболевания возможны атипичные проявления суставного синдрома — поражение мелких суставов кистей и стоп, бессимптомный сакроилеит, чаще у молодых мужчин. На фоне выраженного артрита или малой хореи клинические симптомы кардита могут быть слабо выражены, что описали В.Н. Анохин [6] и Г.Х. Столлерман [7]. Кроме того, при небольшой степени клапанной регургитации («0+, беззвучный, но значимый» [8]) ревматический вальвулит может не сопровождаться характерным шумом при аускультации клапана (субклинический кардит). Важным подспорьем для врача в таких случаях является метод эхокардиографии (ЭхоКГ). ЭхоКГ-критерии ревматического эндокардита митрального клапана следующие [9]: булавовидное краевое утолщение митрального клапана; • гипокинезия задней митральной створки; • митральная регургитация; • транзиторный куполообразный диастолический прогиб передней митральной створки. Ревматический эндокардит аортального клапана характеризуется: • краевым утолщением створок клапана; • транзиторным



пролапсом створок; • аортальной регургитацией. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила ряд признаков клапанной регургитации при ревматическом вальвулите, позволяющих дифференцировать ее от физиологической регургитации [8]: • длина струи регургитации >1 см; • регургитация должна быть зафиксирована не менее чем в 2 позициях; • в режиме цветного доплера скорость мозаичного объема регургитации составляет $\approx 2,5$ м/с; • регургитация сохраняется на протяжении всей систолы (митральный клапан) или диастолы (аортальный клапан). Однако метод ЭхоКГ при ОРЛ был классифицирован ВОЗ лишь как дополнительный метод и не был включен в модифицированные критерии Джонса [8]. Такой подход подвергся критике со стороны ряда авторов. Так, в 2006 г. в Национальных рекомендациях Австралии и Новой Зеландии по диагностике, лечению и вторичной профилактике ОРЛ [10–11] ЭхоКГ-признаки субклинического вальвулита были признаны «основным» диагностическим критерием ОРЛ (даже при отсутствии характерного шума).) у группы пациентов с высоким риском развития заболевания (коренное население). При этом, помимо показателей кровотока, характеризующих клапанную регургитацию, учитывают также признаки, позволяющие уточнить ревматический генез изменений клапанов: сочетание митрального и аортального поражения, направление струи митральной регургитации назад, множественные струи митральной регургитации, значительное утолщение створок клапана, возникновение деформации передней митральной створки в виде локтя или собачьей лапки. В критериях Киселя-Джонса, модифицированных Ассоциацией ревматологов России в 2003 г., митральная и/или аортальная регургитация относится к числу «малых» инструментальных критериев диагностики ОРЛ (см. таблицу). До настоящего времени остается недостаточно изученным такое БГСА-ассоциированное заболевание, как постстрептококковый артрит. У части пациентов, у которых первый эпизод заболевания протекал как стойкое рецидивирующее моноартикулярное поражение со слабым эффектом от терапии салицилатами, в дальнейшем при динамическом наблюдении были выявлены признаки



ревматического вальвулита. Кроме того, в одном из последних исследований у 19 пациентов с постстрептококковым артритом экспрессия D8/17 была выше, чем в контрольной группе [12]. В результате пациенты с постстрептококковым артритом, формально удовлетворяющие критериям Киселя-Джонса (за исключением кардита), в настоящее время рассматриваются как больные ОРЛ со всеми вытекающими отсюда последствиями по лечению и профилактике. Важную роль в диагностике ОРЛ играет подтверждение респираторной БГСА-инфекции - положительный посев из зева или экспресс-тест на определение группового антигена БГСА. При проведении ретроспективной диагностики перенесенной инфекции незаменимы серологические исследования, позволяющие выявить повышенные или (что еще важнее) нарастающие титры антистрептококковых антител - антистрептолизина-О (АСЛ-О) и антидезоксирибонуклеазы В (анти-ДНКазы В). Лечение ОПН традиционно основано на раннем назначении комплексной терапии, направленной на подавление стрептококковой инфекции и активности воспалительного процесса, что позволяет предотвратить развитие или прогрессирование поражения сердца. Несмотря на длительное применение в клинической практике препаратов группы пенициллинов, большинство штаммов БГСА остаются чувствительными к ним, что делает полусинтетические пенициллины, в том числе в сочетании с ингибиторами β -лактамаз, препаратами выбора для санации очага стрептококковой инфекции. При непереносимости препаратов пенициллинового ряда назначают один из макролидных антибиотиков или линкомицин. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) назначают при легком течении кардита, ревматоидном артрите без вальвулита, минимальной активности процесса после стихания высокой активности и отмены глюкокортикостероидов (ГКС), при повторном развитии ОПН на фоне уже сформированного порока сердца. Предпочтительнее использовать современные препараты — ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа. ГКС назначают при ОПН, осложненной тяжелым кардитом и/или полисерозитом,



чаще у детей. При изолированной хорее применение кортикостероидов и НПВП практически неэффективно, в этой ситуации более показано применение психотропных препаратов — нейролептиков или транквилизаторов из группы бензодиазепинов, при выраженных гиперкинезах рекомендуется применение противосудорожных препаратов. При развитии сердечной декомпенсации вследствие острого вальвулита (чаще в детском возрасте) применение кардиотонических препаратов нецелесообразно, так как в этих случаях отчетливый терапевтический эффект может быть достигнут только при использовании высоких доз преднизолона. У больных с рецидивирующим развитием ОПН вследствие РБС при выборе препаратов, используемых в лечении хронической сердечной недостаточности, следует учитывать их возможное взаимодействие с противовоспалительными средствами. Важнейшую и неотъемлемую роль в ведении больных ОПН играет вторичная профилактика рецидивов заболевания, впервые разработанная отечественной школой ревматологов под руководством академика А.И. Нестеровой. Для этого используют препараты пенициллинового ряда пролонгированного действия (бензатин бензилпенициллин), вводимые внутримышечно 1 раз в месяц, при этом длительность курса определяется индивидуально для каждого пациента [11]. Значимым компонентом комплексной терапии больных, перенесших ОРЛ, является санация очагов стрептококковой инфекции, в первую очередь хронического тонзиллита. Применение консервативной терапии не всегда дает желаемый эффект, поэтому при персистирующих декомпенсированных вариантах хронического тонзиллита показана тонзиллэктомия, которая выполняется в подостром периоде заболевания, т.е. не ранее, чем через 3–4 месяца от начала приступа. Все больные, перенесшие ОРЛ, подлежат диспансерному наблюдению у ревматолога. Как минимум, проводится ежегодный контроль показателей воспалительной активности, выраженности клапанной патологии сердца и гемодинамического статуса. В заключение хотелось бы отметить, что в XXI в. Проблема ОРЛ по-прежнему остается актуальной. Это подтверждается регулярным появлением в периодической



литературе все новых и новых статей, посвященных как общим вопросам патогенеза, так и описаниям конкретных клинических примеров заболевания [10].

Ожидается, что основное внимание исследователей в ближайшие годы будет сосредоточено на механизмах, лежащих в основе предрасположенности к развитию ОРЛ. Их детальное изучение даст толчок к разработке высокочувствительных диагностических тестов и новых методов лечения, включая генную терапию, а также созданию специфической стрептококковой вакцины, содержащей эпитопы М-белков «ревматогенных» штаммов БГСА, не дающих перекрестных реакций с тканевыми антигенами организма человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров В.И., Яковлев В. А., Яковлев В.В. Острая ревматическая лихорадка (ревматизм). СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2005.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр ВОЗ. Женева; 1995.
3. Насонова В.Л., Кузьмина Н.Н., Белов Б.С. Классификация и номенклатура ревматической лихорадки // Педиатрия. 2004. — № 3. — С. 4—9.
4. Белов Б.С., Черняк А.В., Сидоренко С.В. и др. Применение бензатин-пенициллина для вторичной профилактики ревматизма: проблемы и подходы к их решению. — Научно-практическая ревматология. 2000; 2: 30—6.
5. McIsaac W. J., Goel V., To T., Low D.E. The validity of a sore throat score in family practice. Can. Med. Assoc.J. 2000; 163(7): 811—5.
6. Сперанский А.И., Мелкумова К.Л., Иванова С. М, Мач Э.С. Постстрептококковый артрит у подростков. Ревматология. 2003; 4: 8—14.
7. Шостак Н.А., Абельдяев Д.В., Карпова Н.Ю. и др. Постстрептококковый артрит. Ревматология. 2003; 4: 77—82.



8. Сорока Н.Ф., Романенко В.В., Романенко З.В. Классификация, диагностика, лечение и профилактика острой ревматической лихорадки: инструкция по применению. Минск; 2005.
9. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (WHO, Techn. Rep. Ser. № 764). — Geneva, 1988.8. Casey J.R., Pichichero M.E. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of Group A streptococcal tonsillopharyngitis. Clin. Infect. Dis. 2005; 40: 1748—55.
- 10 Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикоре-зистентность *Streptococcus pyogenes* в различных регионах России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005; 7 (2): 154—66.
11. Casey J.R., Pichichero M.E. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of Group A streptococcal tonsillopharyngitis. Clin. Infect. Dis. 2005; 40: 1748—55.
12. Kaplan E.L., Chhatwal G.S., Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and path genetic implications. Clin. Infect. Dis. 2006; 43 (11): 1398—406.