

Острая ревматическая лихорадка: современное состояние проблемы

Д.м.н. Б.С. Белов

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) – постинфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванных β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественной локализацией в сердечно–сосудистой системе (кардит), суставах (мигрирующий полиартрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, ревматические узелки), развивающееся у предрасположенных лиц, главным образом, молодого возраста (7–15 лет), в связи с аутоиммунным ответом организма на антигены стрептококка и перекрестной реактивностью со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека (феномен молекулярной мимикрии).

Анализ данных Госстатотчета МЗ РФ свидетельствует о том, что в современной России в силу известных негативных общественно–социальных изменений *существует опасность появления истинных вспышек ОРЛ*. В частности, в 1994 году по сравнению с предыдущим 1993 годом отмечен подъем первичной заболеваемости (выявляемости) ОРЛ с 0,06 до 0,16‰ среди детей и с 0,08 до 0,17‰ у подростков. Этот рост произошел, преимущественно, в Северо–Кавказском регионе, особенно в республиках Ингушетия и Дагестан. Однако и в целом по стране должна быть постоянная настороженность врачей в отношении вспышек ОРЛ в связи с неснижающимися показателями первичной заболеваемости (выявляемости) хронической ревматической болезни сердца (ХРБС). Подавляющее большинство в данной категории составляют пациенты с приобретенными ревматическими пороками сердца (РПС). К концу последнего десятилетия прошлого века в России ежегодно диагностировалось на 2,5 тыс. больных с ХРБС больше, чем в начале регистрации (1994 г.). При этом распространенность ХРБС наиболее значимо (с 1,4 до 2,3 на 1000) увеличилась за счет населения Северного Кавказа, т.е. там, где в 1994 г. была зарегистрирована вспышка ОРЛ. Следовательно, проблема ОРЛ и ХРБС по–прежнему должна быть в центре внимания ученых–медиков, организаторов здравоохранения и практических врачей.

Диагностика

При распознавании ОРЛ используется синдромный принцип, сформированный отечественным педиатром А.А. Киселем в 1940 г., который выделил *пять основных диагностических критериев*: мигрирующий полиартрит, кардит, хорею, кольцевидную эритему, ревматические узелки, обратив при этом внимание на диагностическую значимость их сочетания. В 1944 г. американский кардиолог Т.Д. Джонс отнес указанную пентаду

синдромов к «большим» диагностическим критериям, выделив наряду с ними «малые» клинические и лабораторные параметры. Впоследствии схема Джонса была неоднократно модифицирована Американской кардиологической ассоциацией (АКА) и получила широкое распространение.

В таблице 1 представлена схема диагностических критериев Киселя–Джонса с учетом последнего пересмотра АКА (1992 г.) и модификаций, предложенных Ассоциацией ревматологов России (АРР) в 2003 г.

Большие критерии	Малые критерии		Данные, подтверждающие предшествовавшую А-стрептококковую инфекцию
Кардит Полиартрит Хорея Кольцевидная эритема Подкожные ревматические узелки	Клинические	Артралгия Лихорадка	Позитивная А – стрептококковая культура, выделенная из зева, или положительный тест быстрого определения А – стрептококкового антигена. Повышенные или повышающиеся титры противострептококковых антител АСЛ-О, анти-ДНК-аза В)
	Лабораторные	Повышенные острофазовые реактанты: СОЗ С-реактивный белок	
	Инструментальные	Удлинение интервала PR на ЭКГ Признаки митральной и/или аортальной регургитации при Допплер– ЭхоКГ	
<p>Примечания: Наличие двух больших критериев или одного большого и двух малых в сочетании с данными, документированно подтверждающими предшествующую инфекцию стрептококками группы А, свидетельствует о высокой вероятности ОРЛ.</p> <p>Особые случаи:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Изолированная («чистая») хорея – при исключении других причин (в т.ч. PANDAS) 2. Поздний кардит – растянутое во времени (> 2 мес.) развитие клинических и инструментальных симптомов вальвулита – при исключении других причин. 3. Повторная ОРЛ на фоне ХРБС (или без нее). 			

Кардит – ведущий синдром ОРЛ (90–95% случаев), который определяет тяжесть течения и исход заболевания. Основопологающим компонентом кардита считается **вальвулит**, преимущественно – митрального, реже – аортального клапана, проявляющийся соответствующим органическим сердечным шумом, возможно, в сочетании с миоперикардитом. Симптомы ревматического вальвулита следующие: а) дующий связанный с I тоном систолический шум на верхушке сердца (митральная регургитация); б) непостоянный низкочастотный мезодиастолический шум в этой же области; в) высокочастотный убывающий протодиастолический шум, выслушиваемый вдоль левого края грудины (аортальная регургитация).

Поражение сердца по типу миоперикардита при отсутствии вальвулита не характерно для ОРЛ, но при этом требуется проведение тщательной дифференциальной диагностики с кардитами иной, в первую очередь – вирусной этиологии.

На фоне ярко выраженного артрита или малой хореи клиническая симптоматика кардита при ОРЛ может быть выражена слабо. В связи с этим возрастает диагностическая значимость эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования с использованием доплеровской техники, позволяющего оценить анатомическую структуру сердца и состояние внутрисердечного кровотока, в т.ч. выявить митральную или аортальную регургитацию, как ранний признак вальвулита. С учетом вышеизложенного данные ЭхоКГ

исследования включены в состав «малых» модифицированных диагностических критериев ОРЛ.

Важнейшая особенность вальвулита при первой атаке ОРЛ – четкая положительная динамика под влиянием активной антиревматической терапии. В преобладающем большинстве случаев на фоне лечения происходит нормализация частоты сердечных сокращений, восстановление звучности тонов, уменьшение интенсивности систолического и диастолического шумов, сокращение границ сердца, исчезновение симптомов недостаточности кровообращения.

ОРЛ как проблема большой социальной значимости определяется приобретенными РПС, которые по мере прогрессирования приводят к стойкой нетрудоспособности и преждевременной смерти. Частота формирования РПС после первой атаки ОРЛ у детей составляет 20–25%. Преобладают изолированные пороки сердца, чаще митральная недостаточность. Реже формируется недостаточность аортального клапана, митральный стеноз и митрально–аортальный порок. Примерно у 7–10% детей после перенесенного кардита формируется пролапс митрального клапана.

Среди подростков, перенесших первую атаку ОРЛ, пороки сердца диагностируются в 1/3 случаев. У взрослых пациентов данный показатель составляет 39–45%, причем максимальная частота возникновения РПС (>75%) наблюдается в течение первых трех лет от начала болезни. У больных, перенесших первую атаку ОРЛ в возрасте 23 лет и старше, сочетанные и комбинированные РПС формируются в 90% случаев.

Ревматический полиартрит (60–100% случаев) – мигрирующий полиартрит преимущественно крупных и средних суставов (коленных, голеностопных, реже – локтевых, плечевых, лучезапястных). Как правило, сочетается с кардитом и реже (10–15% случаев) протекает изолированно. Преобладающая форма поражения в последние годы – **олигоартрит**, реже – **моноартрит**. Отличается быстрой полной регрессией воспалительных изменений в суставах под влиянием противовоспалительной терапии.

В отдельных случаях возможны атипичные проявления суставного синдрома – поражение мелких суставов кистей и стоп, асимптомные сакроилеиты I–II стадий по Dale (чаще у мужчин молодого возраста).

В 10–15% случаев выявляется только **артралгия** (мигрирующая боль в крупных суставах различной интенсивности), которая в отличие от артрита не сопровождается болезненностью при пальпации и другими симптомами воспаления.

Ревматическая хорея (малая хорея, хорея Сиденгама) диагностируется в 6–30% случаев, преимущественно у детей, редко у подростков. Чаще отмечается у девочек и девушек. Основные клинические проявления – это пентада синдромов, наблюдающихся в различных сочетаниях:

- ┆ хореические гиперкинезы
- ┆ мышечная гипотония (вплоть до дряблости мышц с имитацией параличей)
- ┆ расстройства статики и координации
- ┆ сосудистая дистония
- ┆ психоэмоциональные нарушения (неустойчивость настроения, раздражительность, плаксивость и т.д.).

Малая хорея, как правило, сочетается с другими клиническими синдромами ОРЛ (кардит, полиартрит), однако у 5–7% больных она может быть единственным проявлением болезни. В этих ситуациях, т.е. при отсутствии иных критериев ОРЛ, необходимо проводить дифференциальную диагностику с так называемым синдромом PANDAS (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with group A streptococcal infections*) [1]. Характерными признаками этого синдрома являются: 1) обсессивно–компульсивные расстройства (навязчивые мысли + навязчивые движения); 2) дебют заболевания в препубертантном 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 антистрептолизина – О и анти–ДНК–азы В) методами; 5) неврологические отклонения (хореиформные гиперкинезы). Примечательно, что назначение адекватной противострептококковой антибиотикотерапии (пенициллины или оральные цефалоспорины) приводило к быстрому регрессированию психоневрологической симптоматики у таких больных [2]. Является ли данный синдром одним из вариантов истинной ревматической хореи Сиденгама или он представляет собой самостоятельную нозологическую единицу? Ответы на эти вопросы должны дать дальнейшие клинические исследования.

Кольцевидная (аннулярная) эритема наблюдается у 4–17% больных детей на высоте атаки ОРЛ. Характеризуется бледно–розовыми кольцевидными высыпаниями диаметром от нескольких миллиметров до 5–10 см с преимущественной локализацией на туловище и проксимальных отделах конечностей (но не на лице!). Она имеет транзиторный мигрирующий характер, не возвышается над уровнем кожи, не сопровождается зудом или индурацией, бледнеет при надавливании, быстро исчезает без остаточных явлений (пигментаций, шелушения, атрофических изменений).

Подкожные ревматические узелки в последние годы наблюдаются очень редко (1–3%). Это округлые плотные малоподвижные безболезненные образования различных размеров на разгибательной поверхности суставов, в области лодыжек, ахилловых сухожилий, остистых отростков позвонков, затылочной области *gallea aponeurotica* с циклом обратного развития от 2 недель до 1 месяца.

Несмотря на редкость развития кольцевидной эритемы и ревматических узелков, наблюдаемых преимущественно у детского контингента больных, специфичность данных синдромов при ОРЛ остается высокой, в силу чего

они сохраняют свою диагностическую значимость.

Неспецифические клинические и лабораторные синдромы, причисляемые к «малым «диагностическим критериям Киселя–Джонса, рассматриваются как удовлетворяющие таковым только при условиях, что они выявляются впервые у конкретного больного и не имеют под собой других причин. ЭхоКГ – феномены клапанной регургитации должны быть подтверждены при повторном исследовании через 10–14 дней.

Наличие двух больших критериев или одного большого и двух малых в сочетании с данными, документированно подтверждающими предшествующую БГСА–инфекцию, свидетельствует о высокой вероятности ОРЛ.

При отсутствии серологического ответа на стрептококковый антиген в сочетании с негативными микробиологическими результатами диагноз ОРЛ представляется маловероятным. Однако необходимо заметить, что уровень противострептококковых антител, как правило, повышен в раннем периоде заболевания и может снижаться или быть нормальным, если между началом ОРЛ и проведением исследования прошло несколько месяцев. Чаще всего это наблюдается у больных с ревматической хореей. Подобная закономерность встречается и у пациентов с поздним кардитом.

Повторная атака у больных с ревматическим анамнезом рассматривается, как новый эпизод ОРЛ, а не является рецидивом первого. В этих условиях (особенно на фоне сформированного порока сердца, когда диагностика кардита в значительной степени затруднена), предпочтительный диагноз повторной ОРЛ может быть поставлен на основании одного «большого» или только «малых» критериев в сочетании с повышенными или повышающимися титрами противострептококковых антител. Окончательный диагноз возможен лишь после исключения интеркуррентного заболевания и осложнений, связанных с пороками сердца (в первую очередь, инфекционного эндокардита).

Классификация

В наступившем XXI веке назрела явная необходимость пересмотра классификации и номенклатуры рассматриваемой нозологической формы (табл. 2). Термин «ревматическая лихорадка» (а не ревматизм!) представляется наиболее оправданным, поскольку он привлекает внимание врача к выяснению связи с БГСА–инфекцией, а также необходимостью назначения антибиотиков для эрадикации этой инфекции в остром периоде (первичная профилактика) и предотвращения повторных атак (вторичная профилактика). Что касается термина «первичный ревмокардит (ревматизм)», то клинический опыт показал нередкое расширение этого понятия на любое, впервые диагностированное заболевание сердца, включая пролапс митрального клапана, как проявление гипермобильного синдрома, при котором могут быть и артралгии из-за перегрузки крупных и средних суставов.

Таблица 2. Классификация ревматической лихорадки (АРР, 2003)

Клинические варианты	Клинические проявления		Исход	Стадия НК	
	Основные	Дополнительные		КСВ*	НУНА**
Острая ревматическая лихорадка	Кардит	Лихорадка	Выздоровление	0	0
	Артрит	Артралгии	Хроническая	I	I
	Хорея	Абдоминальный синдром	ревматическая болезнь сердца:	IIA	II
Повторная ревматическая лихорадка	Кольцевидная эритема	Серозиты	– без порока сердца***	IIБ	III
	Подкожные ревматические узелки		– порок сердца****	III	IV

Примечания: * – по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко;
 ** – функциональный класс по НУНА
 *** – возможно наличие поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок без регургитации, которое уточняется с помощью ЭхоКГ;
 **** – при наличии впервые выявленного порока сердца необходимо, по возможности, исключить другие причины его формирования (инфекционный эндокардит, первичный антифосфолипидный синдром, кальциноз клапанов дегенеративного генеза и др.).

В представленной классификации выделяется два варианта исходов заболевания.

При **выздоровлении** речь идет о полном обратном развитии клинической симптоматики ОРЛ с нормализацией лабораторных показателей и отсутствием каких-либо остаточных изменений.

Под **хронической ревматической болезнью сердца** понимается заболевание, характеризующееся поражением сердечных клапанов в виде поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок или порока сердца (недостаточность и/или стеноз), сформировавшегося после перенесенной ОРЛ.

Важно отметить, что при наличии впервые выявленного порока сердца необходимо, по возможности, уточнить его генез (перенесенный инфекционный эндокардит и др.).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) оценивается в соответствии с классификациями Стражеско–Василенко (степень) и Нью–Йоркской ассоциации кардиологов (функциональный класс).

Примеры клинического диагноза, в соответствии с рубрикацией МКБ–Х, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Примеры клинического диагноза	
1. Острая ревматическая лихорадка: кардит (митральный вальвулит), мигрирующий полиартрит, НК I (ФК I)	101.1*
2. Острая ревматическая лихорадка: хорея, НК 0 (ФК 0)	102.9
3. Повторная ревматическая лихорадка: кардит. Сочетанный митральный порок сердца. НК IIA (ФК II)	101.9
4. Хроническая ревматическая болезнь сердца: поствоспалительный краевой фиброз створок митрального клапана. НК 0 (ФК 0)	105.9
5. Хроническая ревматическая болезнь сердца: комбинированный митрально–аортальный порок сердца. НК IIБ (ФК III)	108.0

* – шифр в соответствии с МКБ–Х

Лечение и профилактика

Рекомендации по лечению ОРЛ практически не изменились: по-прежнему сохраняет свое значение *сочетание противовоспалительной терапии с антибиотиками*. Так, при остром полисиндромном течении ОРЛ или при развитии панкардита показаны глюкокортикостероиды – преднизолон или метилпреднизолон (0,6–0,8 мг/кг/день) в течение 10–14 дней, реже дольше, под контролем за клиническими и инструментальными данными, включая динамическое ЭхоКГ–наблюдение. При положительной динамике начинают снижение суточной дозы глюкокортикостероидов на 2,5 мг в неделю, затем переводят на прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в дозах в соответствии с весом больных.

При лечении ОРЛ у взрослых препаратом выбора считается *диклофенак* (150 мг в сутки), который в условиях сравнительного рандомизированного исследования с изучением ближайших и отдаленных результатов показал высокую противовоспалительную активность, сопоставимую с таковой для преднизолона [3].

Несомненно, к серьезным достижениям XX века следует отнести разработку профилактики ОРЛ и ее рецидивов. Основу первичной профилактики ОРЛ составляют своевременная диагностика и адекватная терапия активной БГСА–инфекции глотки (ангина, фарингит). С учетом мирового клинического опыта разработаны адаптированные к условиям российского здравоохранения рекомендации по рациональной антимикробной терапии БГСА– тонзиллитов и фарингитов [4]. На примере амбулаторного контингента пациентов, лечившихся и наблюдавшихся в одной из московских поликлиник, показано, что *β-лактамы антибиотики* сохраняют свою значимость в качестве препаратов выбора при этих нозологических формах. Учитывая повышенный уровень резистентности БГСА к макролидам, применение этих препаратов рекомендуется только у больных с непереносимостью β-лактамов [5].

Вторичная профилактика направлена на предупреждение повторных атак и прогрессирование заболевания у лиц, перенесших ОРЛ, и предусматривает *регулярное введение пенициллина пролонгированного действия* (бензатин–пенициллина). Применение данного препарата в форме бициллина–5 позволило существенно (в 4–12 раз) снизить частоту повторных ревматических атак и, следовательно, повысить продолжительность жизни больных РПС. В то же время рядом авторов указывалось на недостаточную эффективность бициллинопрофилактики у 13–37% пациентов [6,7,8]. Совместные исследования, выполненные в Институте ревматологии РАМН и Государственном научном центре по антибиотикам, показали, что в настоящее время высокоэффективным и безопасным лекарственным средством вторичной профилактики ОРЛ является *бензатинбензилпенициллин*, назначаемый в дозе 2,4 млн. ЕД внутримышечно каждые 3 недели. Выпускаемая отечественной промышленностью пролонгированная лекарственная форма пенициллина – бициллин–5 на сегодняшний день не является приемлемой для проведения вторичной профилактики ОРЛ, поскольку не соответствует

фармакокинетическим требованиям, предъявляемым к превентивным препаратам [9]. В связи с этим представляется необходимым создание новых высокотехнологичных отечественных бензатин–пенициллинов с обязательным проведением контролируемых клинических и фармакокинетических исследований.

Таким образом, на современном этапе проблема ОРЛ по–прежнему сохраняет общемедицинское значение. В наступившем XXI веке усилия ученых будут сосредоточены на создании и совершенствовании вакцины, содержащей эпитопы М–протеинов «ревматогенных» БГСА – штаммов, не вступающих в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Недавно было объявлено о начале клинических испытаний такой вакцины с участием 30 здоровых добровольцев. Результаты обширных доклинических исследований показали, что созданная рекомбинантная вакцина против БГСА стимулирует иммунный ответ без каких–либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства БГСА–штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит. Основная задача будет состоять в оценке безопасности и эффективности повышенных доз вакцины [10]. В дальнейшем применение такой вакцины в рамках первичной профилактики ОРЛ было бы целесообразно, в первую очередь, у лиц с генетическими маркерами, указывающими на предрасположенность к заболеванию.

Литература:

1. Swedo S.E., Leonard H.L., Garvey M. et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of first 50 cases. –Am. J. Psychiatry.– 1998.– Vol. 155.– P. 264–271.
2. Murphy M.L., Pichichero M.E. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). – Arch. Pediatr. Adolesc. Med.– 2002.– Vol. 156.– P. 356–361.
3. Джузенова Б.С. Острая ревматическая лихорадка и ее исходы у молодых мужчин (новобранцев): Автореф. дисс.... докт. мед. наук. М., 1992.
4. Насонова В.А., Белов Б.С. Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита. – Росс. ревматология. – 1999.– №4: С. 20 – 27.
5. Гришаева Т.П. Современный подход к антибактериальной терапии А – стрептококкового тонзиллита как основа первичной профилактики острой ревматической лихорадки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002.
6. Аксаментов Г.В. Причины неэффективности круглогодичной бициллинопрофилактики рецидивов ревматизма: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск, 1979.
7. Красильникова О.А. Клинико–микробиологические и серологические исследования больных ревматизмом, длительно получающих препараты бициллина: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1987.
8. Ливанов М.И. Клинико–иммунологические сдвиги у детей во внеприступном периоде

ревматизма и влияние бициллинопрофилактики на них: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Баку, 1970.

9. 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–практич. ревматология. 2000.– № 2.– С. 30–36.

10. Первая вакцина против стрептококков группы А за последние 20 лет. Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер.– 1999.– № 1.– С.77.