

ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ В XXI ВЕКЕ

Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Контакты: Надежда Александровна Шостак *shostakkaf@yandex.ru*

Рассмотрены понятие острой ревматической лихорадки, методы диагностики, лечения и профилактики заболевания. Показано, что и в XXI в. проблема ОРЛ по-прежнему сохраняет свою актуальность. Подтверждением этого служит регулярное появление в периодической литературе все новых статей, посвященных как общим вопросам патогенеза, так и описанию конкретных клинических примеров заболевания.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка, диагностика, лечение, профилактика

RHEUMATIC FEVER: A VIEW OF THE PROBLEM IN THE 21ST CENTURY

N.A. Shostak

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Russian Agency for Health Care, Moscow

The concept of acute rheumatic fever (ARF) and methods for its diagnosis, treatment, and prevention are considered. In the 21st century, the problem of ARF is shown to remain urgent as before. This is confirmed by the fact that the periodicals regularly publish more and more new papers on both the general issues of the pathogenesis of ARF and the description of its specific clinical examples.

Key words: acute rheumatic fever, diagnosis, treatment, and prevention

«...мы воспитали целое поколение врачей, которые никогда не видели ни единого случая острой ревматической лихорадки и поэтому не знают, как она выглядит, и имеют довольно смутное представление об ее диагностике».

Ф.В. Денни
(*F.W. Denny*) [1]

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) — это постинфекционное осложнение тонзиллита (ангина) или фарингита, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), проявляющееся 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). ОРЛ как заболевание была известна уже в V в. до нашей эры. Долгое время врачи считали, что воспаление в суставах вызывается тем, что какая-то ядовитая жидкость растекается по организму. Отсюда и произошло первоначальное название болезни — «ревматизм» (от греч. «rheumatismos» — течение жидкости). Поражение сердечно-сосудистой системы рассматривали как осложнение суставного синдрома. Лишь после опубликования выдающихся работ французского врача Ж.-В. Bouillaud и русского врача Г.И. Сокольского (1836) ревматизм был выделен в самостоятельное заболевание, предусматривающее поражение сердца. ОРЛ — одно из немногих ревматических заболеваний, этиология которого точно доказана. По образному

выражению акад. А.И. Нестерова, стоявшего 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 до сих пор остается широко распространенным заболеванием. Более того, в конце 80-х годов XX в. зафиксированы вспышки ОРЛ в Японии и нескольких штатах 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 г. была зарегистрирована вспышка заболеваемости ОРЛ в Хабаровском крае. В Москве, начиная с 2003 г., отмечается повышение распространенности ОРЛ. Кроме того, при многолетнем наблюдении не снижаются показатели первичной выявляемости 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 г. W. Cheadle обратил внимание на то, что шансы заболеть ОРЛ у человека с семейным анамнезом данного заболевания примерно в 5 раз выше, чем у не имеющего такового. Этот факт был подтвержден позднейшими исследованиями, которые показали, что наследственная предрасположенность к ОРЛ не носит простого моногенного характера. Исследования глобальной экспрессии генов, проведенные *in vitro* на культурах человеческих клеток после их активации различными бактериями и *in vivo* на мышах, продемонстрировали уникальные способности БГСА индуцировать массивную экспрессию генов цитокинов, апоптоза и цитотоксичности, активировать макрофаги как по классическому, так и по альтернативному механизмам. Несмотря на ведение многолетних работ в этой области, задача по выявлению генетических маркеров предрасположенности к ОРЛ далека от завершения. Существуют предположения, что с повышенным риском развития заболевания могут быть связаны некоторые молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR4, HLA-DR53), полиморфизм генов иммунного ответа (ген фактора некроза опухоли- α – ФНО- α ; иммуноглобулин Fc-gamma-RIIA; Toll-like-рецепторы, отвечающие за врожденный антибактериальный иммунный ответ) [4], однако до сих пор не выявлено специфических аллелей или нуклеотидных последовательностей, ассоциированных с ОРЛ. Наиболее достоверным маркером предрасположенности к ОРЛ в настоящее время признается поверхностный антиген В-лимфоцитов D8/17, исследованный в том числе и отечественными авторами [5]. Показано, что содержание D8/17-положительных В-клеток у больных с ОРЛ намного выше, чем у здоровых людей, в том числе и в эндемичных по инфекции БГСА регионах, однако роль D8/17 в патогенезе аутоиммунных реакций также остается неясной.

Чувствительность и специфичность классических критериев Киселя–Джонса, традиционно применявшихся для диагностики ОРЛ, по указанию ряда авторов были недостаточными, особенно в регионах с высокой распространенностью заболевания. Так, в отдельных случаях заболевания возможны атипичные проявления суставного синдрома – поражение мелких суставов кистей и стоп, асимптомные сакроилеиты, чаще у мужчин молодого возраста. На фоне ярко выраженного артрита или малой хореи клиническая симптоматика кардита может быть выражена слабо, что описывали еще В.Н. Анохин [6] и G.H. Stollerman [7]. Кроме того, при небольшой степени клапанной регургитации («0+, silent, but significant» [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 митральной створки;
- гипокинезия задней митральной створки;
- митральная регургитация;
- переходящий куполообразный диастолический изгиб передней митральной створки.

Для ревматического эндокардита аортального клапана характерны:

- краевое утолщение створок клапана;
- переходящий пролапс створок;
- аортальная регургитация.

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) предложен ряд признаков клапанной регургитации при ревматическом вальвулите, позволяющих дифференцировать ее от физиологической регургитации [8]:

- протяженность струи регургитации >1 см;
- регургитация должна быть зафиксирована, как минимум, в 2 позициях;
- в цветном доплеровском режиме скорость мозаичного объема регургитации составляет $\geq 2,5$ м/с;
- регургитация сохраняется на протяжении всей систолы (митральный клапан) или диастолы (аортальный клапан).

Однако метод ЭхоКГ при ОРЛ был отнесен ВОЗ лишь к числу дополнительных и не был включен в число модифицированных критериев Джонса [8]. Такой подход вызвал критику ряда авторов. Так, в 2006 г. в Национальных рекомендациях Австралии и Новой Зеландии по диагностике, лечению и вторичной профилактике ОРЛ [10–11] ЭхоКГ-признаки субклинически протекающего вальвулита были признаны «большим» диагностическим критерием ОРЛ (даже в отсутствие характерного шума) в группе пациентов с высоким риском развития заболевания (коренное население). При этом, помимо показателей кровотока, характеризующих клапанную регургитацию, во внимание принимают и признаки, позволяющие уточнить ревматический генез изменений клапанов: комбинацию митрального и аортального поражения, направленность струи митральной регургитации кзади, множественные струи митральной регургитации, значительное утолщение створок клапанов, возникновение деформации передней митральной створки в виде локтя или собачьей ноги.

В модифицированных Ассоциацией ревматологов России в 2003 г. критериях Киселя–Джонса митральная и/или аортальная регургитация присутствует в числе «малых» инструментальных критериев диагностики ОРЛ (см. таблицу).

Недостаточно изученным на сегодняшний день остается такое БГСА-ассоциированное заболевание, как постстрептококковый артрит. У части пациентов, у которых первый эпизод заболевания протекал по типу стойкого, рецидивирующего моноартиту-

Критерии диагностики ОРЛ в модификации Ассоциации ревматологов России (2003)

Критерии	Описание
«Большие»	Кардит, полиартрит, хорея, кольцевидная эритема, подкожные ревматические узелки
«Малые»:	
клинические	Артралгии, лихорадка (>38 °С)
лабораторные	Повышенные острофазовые параметры – СОЭ >30 мм/ч, С-реактивный белок ≥2 N
инструментальные	Удлинение интервала PR (>0,2 с) на ЭКГ, признаки митральной и/или аортальной регургитации при доплер-ЭхоКГ
Данные, подтверждающие наличие предшествовавшей А-стрептококковой инфекции	Позитивная А-стрептококковая культура, выделенная из зева, или положительный тест быстрого определения А-стрептококкового антигена; повышенные или повышающиеся титры противострептококковых антител (АСЛ-О, анти-ДНКазы В)

Примечание. Наличие 2 «больших» критериев или 1 «большого» и 2 «малых» в сочетании с данными, подтверждающими наличие предшествовавшей А-стрептококковой инфекции, свидетельствует о высокой вероятности возникновения ОРЛ. Особые случаи: 1) изолированная («чистая») хорея – при исключении других причин (в том числе PANDAS); 2) поздний кардит – растянутое во времени (>2 мес) развитие клинических и инструментальных симптомов вальвулита – при исключении других причин; 3) повторное развитие ОРЛ на фоне ХРБС (или без нее). N – нормальное значение, ЭКГ – электрокардиограмма, АСЛ-О – антистрептолизин-О, анти-ДНКазы В – антидезоксирибонуклеазы В.

лярного поражения со слабым эффектом от терапии салицилатами, в дальнейшем при динамическом наблюдении были выявлены признаки ревматического вальвулита. Кроме того, в одном из недавних исследований у 19 больных, перенесших постстрептококковый артрит, экспрессия D8/17 была выше, чем в группе контроля [12]. Вследствие этого пациенты с постстрептококковым артритом, формально удовлетворяющие критериям Киселя – Джонса (за исключением кардита), рассматриваются в настоящее время как больные с ОРЛ со всеми вытекающими отсюда последствиями, касающимися лечения и профилактики.

Важную роль в диагностике ОРЛ играет подтверждение респираторной инфекции БГСА – положительная бактериальная культура из зева или быстрый тест на определение группового БГСА-антигена. При проведении ретроспективной диагностики перенесенной инфекции незаменимыми являются серологические исследования по выявлению повышенных или (что важнее) повышающихся титров противострептококковых антител – антистрептолизина-О (АСЛ-О) и антидезоксирибонуклеазы В (анти-ДНКазы В).

Лечение ОРЛ традиционно основывается на раннем назначении комплексной терапии, направленной на подавление стрептококковой инфекции, и активности воспалительного процесса, что позволяет предупредить развитие или прогрессирование порока сердца. Несмотря на длительное использование в клинической практике препаратов группы пенициллина, большинство штаммов БГСА сохраняют чувствительность к ним, что делает полусинтетические пенициллины, в том числе комбинированные с ингибиторами β-лактамаз, препаратами выбора для санации очага стрептококковой инфекции. В случаях непереносимости препаратов пенициллина назначается один из антибиотиков группы макролидов или линкомицин. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) назначают при

слабо выраженном кардите, ревматическом артрите без вальвулита, минимальной активности процесса после стихания высокой активности и отмены глюкокортикоидов (ГКС), при повторном развитии ОРЛ на фоне уже сформированного порока сердца. Предпочтительно применение современных препаратов – ингибиторов циклооксигеназы 2-го типа. ГКС назначают при ОРЛ, осложненной тяжелым кардитом и/или полисерозитами, чаще у детей. При изолированной хорее применение ГКС и НПВП практически неэффективно, в этой ситуации в большей степени показано назначение психотропных препаратов – нейролептиков или транквилизаторов из группы бензодиазепина, при выраженных гиперкинезах – прием противосудорожных препаратов. При развитии сердечной декомпенсации как следствия острого вальвулита (обычно в детском возрасте) применение кардиотонических препаратов нецелесообразно, поскольку в этих случаях явный терапевтический эффект может быть достигнут только при использовании высоких доз преднизолона. У пациентов с повторным развитием ОРЛ на фоне РБС при выборе лекарственных средств, применяемых в терапии хронической сердечной недостаточности, следует учитывать их возможное взаимодействие с противовоспалительными препаратами.

Важнейшую и неотъемлемую роль в ведении больных с ОРЛ играет вторичная профилактика рецидивов заболевания, впервые разработанная отечественной ревматологической школой под руководством акад. А.И. Нестерова. С этой целью используют препараты пенициллина пролонгированного действия (бензатина бензилпенициллин), вводимые внутримышечно 1 раз в месяц, с индивидуальным определением длительности курса для каждого пациента [13].

Значимый компонент комплексной терапии перенесших ОРЛ пациентов – санация очагов стрептококковой инфекции, прежде всего хронического тонзиллита. Использование консервативной терапии не всегда дает желаемый эффект, поэтому при упорном

декомпенсированном варианте течения хронического тонзиллита показана тонзиллэктомия, которую проводят в подостром периоде заболевания, т.е. не ранее чем через 3–4 мес после начала атаки.

Все больные, перенесшие ОРЛ, подлежат диспансерному наблюдению ревматологом. Осуществляется, как минимум, ежегодный контроль показателей воспалительной активности, выраженности клапанной патологии сердца и состояния гемодинамики.

В заключение хотелось бы отметить, что и в XXI в. проблема ОРЛ по-прежнему сохраняет свою актуальность. Подтверждением этого служит регулярное появление в периодической литературе все новых ста-

тей, посвященных как общим вопросам патогенеза, так и описанию конкретных клинических примеров заболевания [14]. Как предполагается, основное внимание исследователей в ближайшие годы будет сосредоточено на механизмах, лежащих в основе предрасположенности к развитию ОРЛ. Детальное изучение даст импульс к разработке высокочувствительных диагностических тестов и новых методов лечения, в том числе генной терапии, и созданию специфической стрептококковой вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов «ревматогенных» БГСА-штаммов, не вступающих в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Denny F.W. T. Duckett Jones and rheumatic fever in 1986. T. Duckett Jones Memorial Lecture. *Circulation* 1987;76(5):963–70.
2. The current evidence for the burden of group a streptococcal diseases. Geneva, World Health Organisation, 2005. Available on: http://www.who.int/hq/2005/WHO_FCH_CAN_05.07.pdf
3. Burge D.J., DeHoratius R.J. Acute rheumatic fever. *Cardiovasc Clin* 1993;23:3–23.
4. Bryant P.A., Robins-Browne R., Carapetis J.R. et al. Some of the people, some of the time. Susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation* 2009;119:742–53.
5. Шостак Н.А. Диагностическое значение носительства поверхностного В-клеточного маркера при артрите и других проявлениях ревматической лихорадки. *Тер апевтический архив* 1991;63(5):49–52.
6. Полубенцева Е.И., Анохин В.Н. Течение и исходы ревматического кардита (клинико-эхокардиологическое исследование). *Ревматология* 1986;(4):3–10.
7. Stollerman G.H. Rheumatic fever in the 21st century. *Clin Infect Dis* 2001;33(6):806–14.
8. Report of a WHO Expert Consultation WHO Technical Report Series, № 923. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva, 2004. Available on http://www.who.int/entity/cardiovascular_diseases/resources/en/cvd_trs923.pdf
9. Шостак Н.А. Ревматический кардит: клинико-морфологическая диагностика, лечение, профилактика. *Врач* 2004;(4):5–9.
10. New Zealand Guidelines for Rheumatic Fever 1. Diagnosis, management and secondary prevention. The National Health Foundation of New Zealand, 2008. Available on: <http://www.heartfoundation.org.nz/files/Rheumatic%20fever%20guideline%201.pdf>
11. Carapetis J.R., Brown A., Wilson N.J., Edwards K.N. Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: an abridged outline. *Med J Austral* 2007;186(11):581–6.
12. Harel L., Mukamel M., Zeharia A. et al. Presence of D8/17 B-cell marker in patients with poststreptococcal reactive arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27:695–8.
13. Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001.
14. Шостак Н.А., Клименко А.А., Новиков И.В. и др. Ревматическая лихорадка — неисточающее заболевание: состояние вопроса, клинические наблюдения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010;6(3):341–50.