

УДК 616.91/.93-002.77

А. Н. БЕЛОВОЛ, И. И. КНЯЗЬКОВА

/Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина/

Ревматическая лихорадка: диагностика, лечение и профилактика

Резюме

В обзоре рассмотрены вопросы терминологии, эпидемиологии, патофизиологические механизмы развития острой ревматической лихорадки и хронической ревматической болезни сердца. Представлены особенности клинической картины, современные методы диагностики этого заболевания. Подчеркнуто, что лечение острой ревматической лихорадки основывается на раннем назначении комплексной терапии, направленной на элиминацию стрептококковой инфекции и активности воспалительного процесса, что позволяет предупредить развитие и прогрессирование ревматического порока сердца. После начального курса антибактериальной терапии пациенту сразу следует начинать длительную вторичную профилактику. Таким образом, учет эпидемиологии, факторов риска, ассоциированных с факторами окружающей среды, диагностических критериев направлены на более эффективное планирование диагностического поиска и ранней диагностики острой ревматической лихорадки, а схемы лечения и профилактики ревматической лихорадки призваны помочь врачам в ежедневной клинической практике.

Ключевые слова: ревматическая лихорадка, диагностика, лечение, профилактика

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) (табл. 1) (по прежней терминологии – ревматизм) является одним из древнейших заболеваний человечества. Гиппократ еще в 460–377 гг. до нашей эры описал клиническую картину острого ревматического полиартрита и отметил факт преимущественного развития заболевания у лиц молодого возраста. Baillou (1538–1616) первым описал отличия острого артрита от подагры. Т. Сиденгам (1624–1668) описал хорею, но не связывал ее с ОРЛ. В 1812 году Чарльз Уэллс установил взаимосвязь между ревматизмом и кардитом и впервые описал подкожные узелки. В 1836 году Ж. Буйо и Г. И. Сокольский опубликовали классические труды, согласно которым ревматизм был выделен в самостоятельное заболевание, предусматривающее поражение сердца. Однако лишь в 1880 году была установлена связь между болью в горле и ревматической лихорадкой. Боткин С. П. был первым, кто в своих лекциях связал ревматизм со стрептококковой инфекцией, заметив частую связь болезни со скарлатиной. В дальнейшем ОРЛ оставалась предметом глубокого изучения большой плеяды исследователей: Л. Ашоффа, В. Т. Талалаева, А. А. Киселя, Т. Джонса, Н. Д. Стражеско и др.

Эпидемиология

По обобщенным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире в настоящее время ревматической болезнью

сердца страдает около 30 миллионов людей [2], и, по оценкам, в 2015 г. ревматическая болезнь сердца стала причиной 305 000 случаев смерти и 11,5 миллиона потерянных лет жизни, скорректированных на инвалидность. Из этих случаев смерти 60 % были преждевременными (то есть произошли в возрасте до 70 лет), хотя из-за неполных данных во многих странах эти цифры являются в значительной мере неточными. Несмотря на наличие эффективных мер для профилактики и лечения, доля смертности от ревматической болезни сердца в общей глобальной смертности за период с 2000 по 2015 год изменилась незначительно [2].

ОРЛ и ХРБС регистрируются во всех странах мира и в различных климатогеографических зонах. Наиболее высокий уровень ХРБС в регионах Африки, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана – в 2015 г. на них пришлось 84 % всех случаев заболевания и, по оценкам, 80 % всех случаев смерти от ревматической болезни сердца. Самый высокий уровень распространенности отмечается в Индии, регион Юго-Восточной Азии, на которую приходится около 27 % всех случаев заболевания в мире. В регионе западной части Тихого океана основная часть бремени ревматической болезни сердца приходится на Китай и коренное население Австралии, Новой Зеландии и островных государств Тихого океана. В регионе Восточного Средиземноморья ревматической болезнью сердца затронуты, в основном, такие страны, как Египет, Судан и Йемен. Однако в целом из-за отсут-

Таблица 1. Терминология [1]

Острая ревматическая лихорадка	Постинфекционное осложнение А-стрептококкового тонзиллита (ангины) или фарингита 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)
Повторная ревматическая лихорадка	Рассматривается как новый эпизод ОРЛ (но не рецидив первого), проявляется преимущественно кардитом, реже кардитом и полиартритом, редко хореей
Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС)	Заболевание, характеризующееся поражением сердечных клапанов в виде поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок или порока сердца (недостаточность и/или стеноз), сформировавшихся после перенесенной ОРЛ

ствия надежных и достоверных данных в большинстве регионов региональное бремя ревматической болезни сердца может недооцениваться.

В настоящее время ежегодная заболеваемость составляет от <0,5 на 100 000 в странах с высоким уровнем дохода до >100 на 100 000 в странах с низким и средним уровнями дохода [3]. Отмечено, что ежегодно в мире регистрируется около 500 000 новых случаев заболевания и около 230 000 смертей, вызванных заболеванием в глобальном масштабе [4]. ОРЛ и ее осложнение в виде ХРБС по-прежнему представляют собой серьезную проблему здравоохранения стран с низким и средним уровнями дохода, тогда как в странах Западной Европы и Северной Америки регистрируются отдельные случаи заболевания [3]. Такое снижение заболеваемости, предполагается, связано с улучшением социально-экономических условий, гигиены, улучшением доступа к медицинской помощи и антибиотикотерапии [3].

Анализ результатов проведения многоцентровых исследований, осуществляемых под эгидой Американской ассоциации сердца (АНА), Всемирной федерации сердца (WHF), выполненных в последние годы, позволяет утверждать, что ОРЛ по-прежнему остается одной из актуальных проблем для большинства стран мира. Такая статистика подтверждает постулат J. Roffa о том, что ОРЛ и ХРБС не исчезнут, пока β -гемолитический стрептококк группы А (БСГА) циркулирует среди населения, а человеческая популяция нашей планеты не сможет быть избавлена от стрептококка этой группы, по крайней мере, в течение ближайших нескольких десятилетий.

Для оптимизации первичной диагностики ОРЛ предлагается использовать подход, предложенный в австралийских национальных рекомендациях, позволяющий оценить каждого представителя той или иной популяции с позиции риска развития ОРЛ. К популяции низкого риска предлагается относить таковую при регистрируемой заболеваемости ОРЛ <2 на 100 000 детского населения (в возрасте 5–14 лет) либо при регистрируемой частоте ХРБС в общей популяции менее 1 случая на 1000 населения. Дети, не относящиеся к популяции низкого риска, должны быть отнесены к умеренному или высокому риску [5].

Патофизиология

Ревматическая лихорадка вызывается БСГА. Установлено, что ОРЛ развивается после инфекций верхних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит), а также скарлатины [6].

БСГА относится к грамположительным факультативно-анаэробным микроорганизмам. Клеточная стенка БСГА имеет сложную структуру и состоит из капсулы, белков клеточной стенки (M-, T- и R- антигены), группового полисахарида (N-ацетилглюкозамин и рамноза), мукопептида (N-ацетилглюкозамин, N-ацетилмуравовая кислота, аланин, глютаминовая кислота, лизин, глицин) и цитоплазматической мембраны. Потенциал «ревматогенности» БСГА-штаммов определяется M-протеином или антифагоцитарным компонентом клеточной стенки бактерий [7]. Капсула, образованная гиалуроновой кислотой (высокомолекулярным полимером, содержащим N-ацетилглюкозамин и глюкуроновую кислоту), относится к факторам вирулентности и обеспечивает (наряду с M-протеином) устойчивость БСГА к фагоцитозу [8]. M-протеин является ведущим фактором защиты БСГА от фагоцитоза, определяя тем самым вирулентность возбудителя. Известно 124 M-серотипа БСГА. Причем отмечены определенные эпидемиологические ассоциации различных M-типов с теми или иными клиническими синдромами [9].

Важно отметить, что БСГА может продуцировать экзоферменты – продукты метаболизма, обладающие цитотоксическими и антигенными свойствами. К ним относят стрептолизины-O и -S, стрептокиназу, гиалуронидазу, дезоксирибонуклеазу В (ДНК-аза В) и другие [10]. Установлено, что стрептолизины -O и -S, вызывающие лизис эритроцитов, обладают способностью повреждать мембраны других клеток, а также мембраны лизосом [6]. Последнее приводит к высвобождению кислых гидролаз, вызывающих воспалительную реакцию. Отмечено кардиотоксическое действие стрептолизина-O. В эксперименте продемонстрировано, что стрептолизин-S при повторном внутрисуставном введении вызывает артрит. Под влиянием гиалуронидазы происходит деполимеризация гиалуроновой кислоты, способствующая повреждению основного вещества соединительной ткани. Стрептокиназа, в свою очередь, активирует кининовую систему, участвующую в развитии воспаления [11]. Следует отметить, что на воздействие вышеуказанных ферментов макроорганизм вырабатывает противострептококковые антитела, участвующие в патогенезе заболевания.

На рисунке 1 суммирован патогенез ОРЛ и ХРБС. Клинические проявления реакции организма и степень ее выраженности определяются восприимчивостью к инфекционному агенту, вирулентностью штаммов «ревматогенного» А-стрептококка и наличием благоприятных условий. Предполагается, что комбинированный гуморальный и клеточно-опосредованный иммунный ответ запускается в ответ на бактериальные антигены, перекрестно реагирующие с тканями человека, в частности сердца, суставов, кожи и центральной нервной системы, посредством молекулярной мимикрии [12]. Последняя является основным патогенетическим механизмом реализации стрептококковой инфекции при ОРЛ: образующиеся к антигенам стрептококка антитела реагируют с аутоантигенами хозяина. Кроме того, M-протеин обладает свойствами суперантигена, индуцирующего аутоиммунный ответ. Причем, аутоиммунные реакции сохраняются после элиминации БСГА и его антигенов из макроорганизма. Приобретенный аутоиммунный ответ может быть усилен последующим инфицированием «ревматогенными» БСГА-штаммами, содержащими перекрестно-реактивные эпитопы [11]. Повторные атаки ОРЛ, возникающие под влиянием «ревматогенных» БСГА-штаммов, усугубляют структурные изменения клапанов и ведут к формированию ревматических пороков сердца.

Следует отметить значение наследственной предрасположенности к этой болезни и последующему развитию ХРБС. Так, лишь у 0,3–3 % пациентов с острым стрептококковым фарингитом развивается ОРЛ [13]. Установлено, что с повышенным риском развития заболевания ассоциируется наличие молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR4, HLA-DR53) [11]. Экспериментально установлена способность БСГА индуцировать массивную экспрессию генов цитокинов, апоптоза и цитотоксичности, активировать макрофаги как по классическому, так и по альтернативному механизмам [14]. Исследования по выявлению генетических маркеров предрасположенности к ОРЛ продолжаются.

Выделяют 4 стадии изменений соединительной ткани при ОРЛ:

- мукоидное набухание (диффузный отёк и дезорганизация коллагеновых волокон соединительной ткани) – обратимый процесс, длительностью 1–2 месяца;
- фибриноидный некроз (пропитывание тканей белками плазмы и лимфоцитами с образованием фибриноида; может наступить распад коллагеновых волокон – фибриноидный некроз) – необратимый процесс;

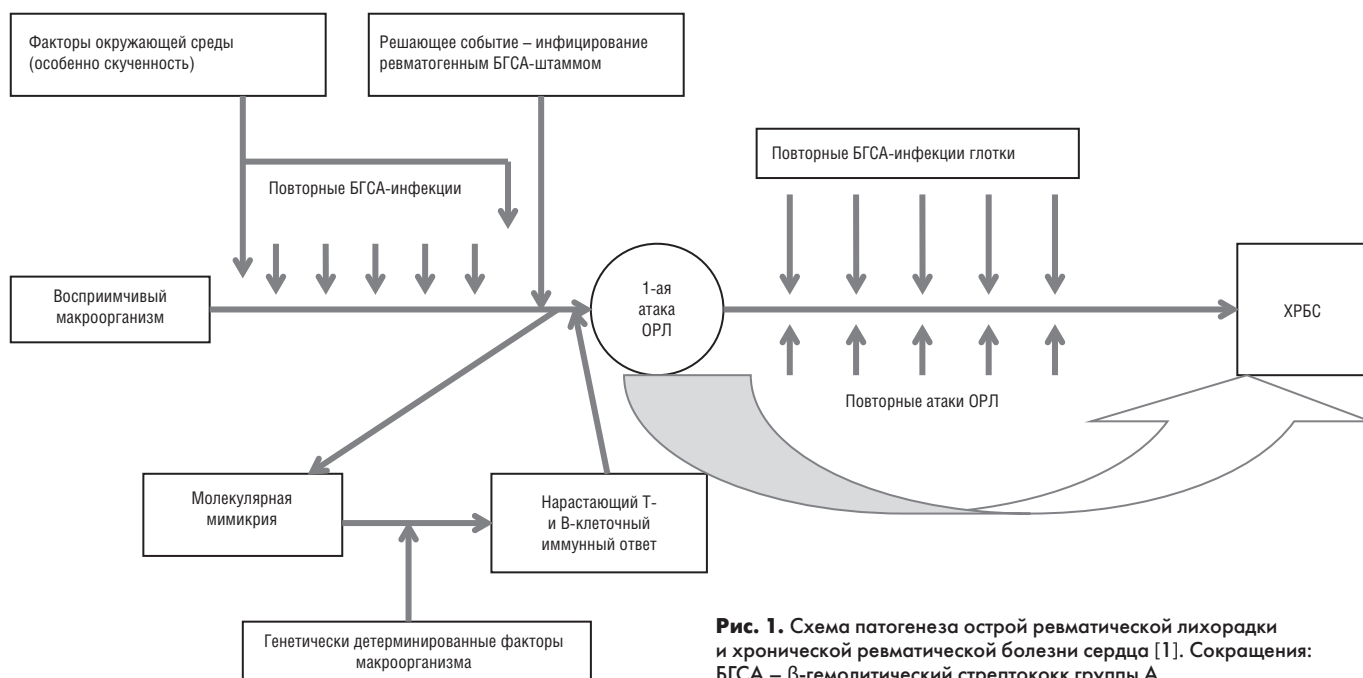


Рис. 1. Схема патогенеза острой ревматической лихорадки и хронической ревматической болезни сердца [1]. Сокращения: БГСА – β-гемолитический стрептококк группы А

- пролиферативная стадия (стадия гранулематоза) – формирование гранулем Ашофф–Талалаева – патномоничный признак ревматического кардита (гистиоциты, лимфоциты, моноциты, тучные и плазматические клетки скапливаются вокруг расплавленных коллагеновых волокон);
- стадия склероза (клетки гранулемы переходят в фибробласты и развивается рубец, то есть формируется порок сердца).

Особо следует подчеркнуть возможность обратного развития патологического процесса в фазе мукоидного набухания, в то время как фибриноидные изменения представляли собой уже необратимую дезорганизацию соединительной ткани. Именно поэтому чрезвычайно важны ранняя диагностика ОРЛ и быстрое начало интенсивного терапевтического воздействия, способного обеспечить благоприятный исход заболевания.

Цикл формирования и рубцевания гранулемы занимает в среднем 3–4 месяца. Излюбленная локализация патологического процесса – митральный клапан, реже – аортальный и трехстворчатый клапаны. Исходом вышеописанных процессов является кардиосклероз.

К числу неспецифических, но важных для патогенеза и морфогенеза ОРЛ относятся изменения сосудов микроциркуляторного русла, которые обнаруживаются во всех органах. В суставных тканях при клинически выраженном ревматическом полиартрите наблюдаются проявления дезорганизации соединительной ткани, экссудативное воспаление, васкулит. Особенностью ревматического поражения суставов является обратимость процесса не только в фазе мукоидного набухания, но и в начальных стадиях фибриноидных изменений [15]. Патологическим субстратом малой хореи является изменение клеток полосатого тела, субталамических ядер, коры головного мозга и мозжечка.

Поражение кожи и подкожной жировой клетчатки проявляется признаками васкулита, эндотелиоза и очаговой воспалительной инфильтрации.

Клиническая картина

Клиническая картина ОРЛ отличается большим разнообразием. Причем, отмечаются различия по остроте, характеру течения, степени поражения сердечно-сосудистой системы и вовлечению в патологический процесс других органов и систем. Обычно ОРЛ развивается через 2–3 недели (редко менее 1 или более 5 недель) после тонзиллита/фарингита стрептококковой этиологии. Этот период протекает или бессимптомно, или с признаками затянувшейся реконвалесценции (слабость, недомогание, субфебрильная температура). Далее следует клинически развернутая стадия заболевания. Критерии ОРЛ (Jones T., American Heart Association) представлены в таблицах 2, 3.

Несмотря на то, что клинически проявляющийся кардит увеличивает риск развития ХРБС, по данным эхокардиографии, приблизительно у 25 % пациентов с «чистой» хореей в дальнейшем развилась ХРБС [19]. Показано, что у 50 % больных с хореей без шумов в сердце имеются данные митральной регургитации при эхокардиографии [20].

Лабораторная и инструментальная диагностика

Для подтверждения клинических признаков ОРЛ требуется подтверждение БГСА-инфекции. С этой целью применяются экспресс-тесты для выявления антигенов. Они позволяют определить БГСА-антиген в течение 5–7 мин и обладают высокой специфичностью и чувствительностью (чувствительность 65–80 %, специфичность 95 %) (рис. 2) [23].

Диагноз БГСА-тонзиллита/фарингита должен быть подтвержден микробиологическим исследованием мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. Следует подчеркнуть, что к моменту развития ОРЛ в мазках из зева БГСА может не определяться. Имеются данные о том, что БГСА выделяется в мазках из зева менее чем в 5–10 % случаев ОРЛ [20].

Таблиця 2. Большие клинические проявления (критерии) острой ревматической лихорадки [16, 17]

Клинические проявления	Характеристика
Артрит*	<p>Наиболее распространенный симптом ОРЛ (отмечается в 75 % случаев при первой атаке); Поражение крупных и средних суставов (обычно коленных, локтевых, голеностопных и лучезапястных); реже мелких суставов кистей, стоп; Отмечаются выраженные артралгии, покраснение кожи над суставами, припухлость периартикулярных тканей, ограничения движения в пораженных суставах; в ряде случаев возможно наличие только резко выраженной «летучей» полиартралгии; Полиартрит обычно носит мигрирующий характер – в течение 1–3 суток в одних суставах явления воспаления полностью исчезают, а в других – появляются; Признаки скопления выпота в суставной полости обычно отсутствуют; Рентгенологические изменения в суставах отсутствуют; Быстрое обратное развитие при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – обычно ответ в течение 3 дней; При раннем назначении НПВП возможно наличие моноартрита; Отсутствие деформаций</p>
Кардит	<p>Встречается у 40–80 % больных [2]. Кардит обычно манифестирует как вальвулит, обнаруживаемый по наличию аускультативных признаков митральной регургитации или, менее часто, аортальной регургитации. Он может быть ответственным за острую и хроническую дисфункцию миокарда и острый перикардит. Важным является то обстоятельство, что ни миокардит, ни перикардит не наблюдаются без вальвулита; в случае отсутствия данных о вовлечении клапанного аппарата следует рассмотреть другие (неревматические) причины. Имеется ряд признаков острого кардита, которые отмечаются при физикальном обследовании пациента с начальным эпизодом ревматической лихорадки.</p> <p>1. Наличие шумов в сердце: - систолический шум над верхушкой, не изменяющийся при перемене положения тела и при дыхании; - мезодиастолический шум над верхушкой – чаще выслушивается при ревмокардите, сопровождающемся митральной регургитацией, следует за III тоном и лучше всего выявляется в положении пациента лежа на левом боку при задержке дыхания на вдохе; - протодиастолический шум дующего характера, затухающий, выслушивается вдоль левого края грудины после глубокого выдоха в положении больного с наклоном вперед.</p> <p>Поскольку вальвулит может быть транзиторным, целесообразна повторная аускультация. Несмотря на то, что острый кардит может привести к молниеносному отеку легких, у значительной части пациентов кардит является субклиническим, создавая условия для формирования порока митрального или аортального клапана, проявляющегося через годы или десятилетия [17]</p> <p>2. Признаки увеличения сердца у больных без анамнестических данных о ревматической лихорадке или существенное увеличение – у пациентов с предшествующей ХРБС.</p> <p>3. Перикардит проявляется шумом трения перикарда, выпотом в полость перикарда, данными электрокардиографии, эхокардиографии. Присутствие перикардита может мешать выслушиванию шумов в сердце. Ревматическая этиология, как правило, подтверждается при эхокардиографии (см. ниже).</p> <p>4. Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) у ребенка или молодого взрослого при отсутствии других видимых причин для ее развития. Тяжесть дисфункции левого желудочка, даже в остром периоде, больше коррелирует со степенью вальвулита, чем с поражением миокарда. Ревматический миокардит при сохраненной функции левого желудочка не ассоциируется с уровнем повышения тропонина, наблюдаемого при вирусных миокардитах. Тяжесть сердечной недостаточности при ОРЛ вторична по отношению к изменению кардиогемодинамики вследствие митральной регургитации, а не по отношению к миокардиту.</p> <p>Возвратный ревмокардит отмечается с очень высокой частотой при последующих атаках ревматической лихорадки. О возвратном ревмокардите следует думать при появлении перикардита, изменении шумовой картины сердца и увеличении размеров сердечного силуэта</p>
Хорея	<p>Развивается у 1–3 % пациентов ОРЛ. Для хореи характерна пентада симптомов, описанная Томасом Сиденгамом:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Множественные насильственные движения (гиперкинезы) мышц лица, туловища, конечностей; 2. Мышечная гипотония, вплоть до дряблости мышц, с имитацией параличей (псевдопараличи); 3. Стато-координационные нарушения (нарушения почерка и походки); 4. Сосудистая дистония; 5. Психопатологические явления (эмоциональная лабильность, нарушение сна). <p>Чаще встречается у подростков и женщин (редко после 20 лет). Может ассоциироваться с раздражительностью и депрессией. Хорея может возникнуть после длительного латентного периода (3–4 месяца и более после перенесенного БСГА-тонзиллита/фарингита) и часто наблюдается без других симптомов. В подавляющем большинстве случаев проходит в течение 6 месяцев (обычно в течение 6 недель), хотя в редких случаях может продолжаться до 3 лет [6]. Может повториться у женщин во время беременности. Хорея имеет сильную взаимосвязь с кардитом**, поэтому эхокардиография имеет важное диагностическое значение у всех пациентов с хореей, независимо от наличия шумов в сердце. Обнаружение кардита (при отсутствии клинических признаков) при эхокардиографии подтверждает диагноз хореи как проявления ОРЛ. Даже при отсутствии эхокардиографических признаков кардита пациентов с хореей следует рассматривать как имеющих риск последующего поражения сердца [9]. Поэтому таким пациентам должна проводиться вторичная профилактика, а также тщательное наблюдение в отношении последующего развития ХРБС</p>
Подкожные узелки	<p>Редкое (2 %), но высокоспецифичное проявление ОРЛ. Узелки находятся неглубоко под кожей, это округлые плотные малоподвижные образования размерами от нескольких миллиметров до 1 см, безболезненные или слегка чувствительные при пальпации. Кожа над ними не изменена, легко смещается. Располагаются группами (по 2–4 в каждой) на разгибательной поверхности пораженных суставов. Мелкие узелки исчезают через несколько дней (до 1–2 недель); крупные могут сохраняться до 1–2 месяцев. Остаточных рубцовых изменений после себя не оставляют. Гистологически сходны с гранулемой Ашофф–Талаалева. Подкожные узелки обычно выявляются у пациентов с умеренным или тяжелым кардитом</p>
Кольцевидная эритема	<p>Выявляется у 4–17 % больных ОРЛ. Характеризуется появлением эритематозных пятен с бледным центром и неровными краями на коже боковых отделов грудной клетки, живота, шеи, внутренней поверхности проксимальных участков конечностей (но не на лице!) Элементы не выступают над поверхность кожи и не сопровождаются зудом. Легко исчезают при надавливании. Эритема возникает быстро и носит транзиторный, мигрирующий характер. Бесследно исчезает, не оставляя пигментации. В основе кольцевидной эритемы лежит кожный васкулит либо вазомоторная реакция</p>

Примечания: 1. * – ОРЛ всегда следует рассматривать при дифференциальной диагностике у пациентов с артритом в группах высокого риска;
2. ** – во время недавней вспышки ОРЛ в США, у 71 % пациентов с хореей был кардит [18].

Таблиця 3. Малые клинические проявления (критерии) острой ревматической лихорадки [16]

Клинические проявления	Описание
Артралгия	ОРЛ предполагается, если для артралгии свойственны характеристики, подобные ревматическому полиартриту (мигрирующий характер, поражение крупных суставов). При наличии полиартрита в качестве больших критериев, полиартралгия не может считаться малым критерием. У пациентов с болью в суставах, не характерной для ОРЛ, следует рассмотреть альтернативный диагноз
Лихорадка	В большинстве случаев ОРЛ сопровождается лихорадкой (за исключением хорей). Лихорадка, так же как артрит и артралгия, как правило, быстро реагируют на терапию салицилатами / НПВП
Повышение острофазовых показателей	Увеличение СОЭ (>30 мм/ч) и С-реактивного белка в сыворотке крови ≥ 2 N СОЭ при ОРЛ, как правило, остается повышенной >4 недель и далее в течение 3–6 месяцев, несмотря на гораздо меньшую продолжительность симптомов. Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови увеличивается быстрее, чем СОЭ, и снижается также быстрее с прекращением атаки ОРЛ
Удлинение интервала PR	Электрокардиограмма (ЭКГ) регистрируется во всех случаях при подозрении на ОРЛ. Интервал PR увеличивается обычно с возрастом; поэтому при анализе учитывается с поправкой на возраст. В норме верхние значения следующие: [*] - Возраст 3–12 лет: 0,16 с - Возраст 12–16 лет: 0,18 с - Возраст 17 и более лет: 0,20 с Удлинение интервала PR иногда отмечается в норме, однако этот показатель в последующие несколько дней и недель может быть полезным диагностическим признаком ОРЛ в тех случаях, когда клинические признаки не являются окончательными. ^{**} В таких случаях может быть полезной повторная регистрация ЭКГ через 1–2 месяца. В отсутствие клинических или эхокардиографических признаков кардита блокада второй или третьей степени, сопровождающаяся другими клиническими проявлениями ОРЛ, поддерживает последнюю. В случае, если наличие кардита подтверждается большим критерием (клинически и/или при эхокардиографии), удлинение интервала PR у этого пациента не может рассматриваться в качестве дополнительного малого критерия
Признаки митральной и/или аортальной регургитации при доплер-эхокардиографии	Признаки клапанной регургитации при ревматическом вальвулите перечислены ниже

Примечания: 1. * – адаптировано из [21]; 2. ** – во время вспышки ОРЛ в США (1994) у 32% пациентов отмечены нарушения атриовентрикулярной проводимости, обычно удлинение интервала PR [22].

В настоящее время разработан и апробирован на большой группе пациентов клинический алгоритм, позволяющий при первом осмотре больного предположить наличие БГСА-инфекции глотки и, соответственно, решить вопрос о назначении эмпирической антимикробной терапии при невозможности выполнения микробиологического исследования (табл. 8) [24].

Определение титров противострептококковых антител (антистрептолизин-О, антидезоксирибонуклеаза-В, антистрептокиназа; антистрептогисалуронидаза). У пациентов с текущей БГСА-инфекцией глотки определение титра антистрептолизина-О (АСЛ-О) может быть малоинформативным. Так, увеличение титра АСЛ-О начинается к концу 2-й недели и достигает максимума к 4–5-й неделе от начала болезни, то есть в период, когда клиническая симптоматика БГСА-тонзиллита/фарингита практически полностью регрессирует. Вместе с тем, повышение титров противострептококковых антител в динамике является свидетельством недавно перенесенной А-стрептококковой инфекции глотки, что является важным в диагностике ОРЛ. При отсутствии ответа на стрептококковый антиген в сочетании с негативными данными микробиологического исследования диагноз ОРЛ представляется маловероятным. Вместе с тем, уровень стрептококковых антител может быть нормальным, если между началом ОРЛ и проведением исследования прошло более 2 месяцев. Чаще всего это наблюдают у больных с ревматической хореей, а также у пациентов с поздним ревматическим кардитом.

Кроме того, нормальные значения этого показателя варьируют в зависимости от возраста пациента, географического положения региона и сезона.

Острофазовые показатели, такие как С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов, как правило, повышаются и помогают при мониторинге активности заболевания.

Эхокардиография. До широкого внедрения эхокардиографии диагностика ревмокардита опиралась лишь на клинические признаки вальвулита или перикардита, поддерживаемые радиологическими доказательствами кардиомегалии. Сегодня всем пациентам с подозрением или установленной ревматической лихорадкой следует проводить эхокардиографию для подтверждения кардита.

Эхокардиографические критерии (доплерография) Американской ассоциации сердца (2012 г.) следующие [26]:

Патологическая митральная регургитация – 4 критерия (все 4 должны присутствовать):

- визуализация как минимум в 2 проекциях;
- длина струи регургитации ≥ 2 см по крайней мере в 1 проекции;
- пиковая скорость регургитации >3 м/с;
- пансистолическая струя регургитации как минимум при 1 сокращении.



Рис. 2. Экспресс-тест для диагностики стрептококковой инфекции

Патологическая аортальная регургитация – 4 критерия (все 4 должны присутствовать):

- визуализация как минимум в 2 проекциях;
- длина струи регургитации ≥ 1 см по крайней мере в 1 проекции;
- пиковая скорость регургитации >3 м/с;
- пансистолическая струя регургитации как минимум при 1 сокращении.

Эхокардиографические (морфологические) признаки ревматического вальвулита.

Острое поражение митрального клапана:

- дилатация кольца;
- удлинение хорд;
- разрыв хорды с развитием тяжелой митральной регургитации («болтающаяся» створка);
- краевое пролабирование передней (реже – задней) створки;
- неравномерные узелковые краевые образования на створке.

Изменения митрального клапана при ХРБС (не наблюдаются при остром кардите):

- утолщение створок;
- укорочение и сращение хорд;
- ограничение подвижности створки;
- кальцификация.

Изменения аортального клапана при остром кардите или ХРБС:

- неравномерное или очаговое утолщение створок;
- несмыкание створок;
- ограничение подвижности створок;
- пролапс створок.

Таким образом, эхокардиография позволяет достаточно быстро подтвердить наличие или отсутствие кардита и выделить группы пациентов с более благоприятным прогнозом, у которых требуется более короткий курс вторичной профилактики. Кроме того, этот метод позволяет проводить мониторинг структурно-функционального состояния сердца в последующем. Следует подчеркнуть, что эхокардиография является доступным методом для групп населения с высоким риском ОРЛ.

Рентгенография органов грудной клетки позволяет определить кардиомегалию и признаки легочного венозного застоя.

Электрокардиография помогает в диагностике кардита и позволяет выявить удлинение интервала PR (табл. 3). Могут отмечаться нарушения ритма и проводимости: переходящая атриовен-

трикулярная блокада I–II степени, экстрасистолия, изменения зубца T (от уменьшения амплитуды до появления отрицательных зубцов T). Наблюдаемые изменения на электрокардиограмме быстро исчезают в процессе лечения. В случае развития ревмокардита на фоне сформированного клапанного порока сердца электрокардиограмма отражает изменения, характерные для данного порока.

Диагностика

Для диагностики ОРЛ применяются критерии Джонса, которые неоднократно пересматривались экспертами Американской ассоциации сердца (АНА, 1956; 1965; 1984; 1992) и экспертами ВОЗ (1988; 2003) (табл. 4).

О повторной атаке ревматической лихорадки (при отсутствии ХРБС) следует думать при наличии двух больших критериев или одного большого и двух малых в сочетании с данными, подтверждающими наличие предшествовавшей А-стрептококковой инфекции [17].

Особые случаи: 1) изолированная («чистая») хоррея – при исключении других причин (в том числе PANDAS); 2) поздний кардит – растянутое во времени (>2 месяцев) развитие клинических и инструментальных симптомов вальвулита – при исключении других причин; 3) повторное развитие ОРЛ на фоне ХРБС (или без нее).

Данные клинических исследований последних лет побудили экспертов Американской ассоциации сердца к очередному пересмотру критериев, итоги которого и были опубликованы в мае 2015 г. (табл. 5) [3]. Основанием для этого явились [17]:

- эпидемиологическая ситуация с ОРЛ в разных странах;
- клинический полиморфизм заболевания;
- повсеместное внедрение эхокардиографии (ЭхоКГ) в широкую клиническую практику.

Изменения предполагают:

- определение для каждого пациента риска развития ОРЛ;
- учет эпидемиологической ситуации в регионе его проживания;
- подтверждение связи особенностей клинической картины заболевания с перенесенной инфекцией глотки, вызванной БГСА, подтвержденной микробиологическими и/или иммунологическими методами;
- обязательна верификация вальвулита как проявления клапанного поражения с помощью доплерэхокардиографии

Таблица 4. Модифицированные критерии Джонса для диагностики острой ревматической лихорадки (1992) [25]

Критерии	Описание
Большие	Кардит Полиартрит Хоррея Кольцевидная эритема Подкожные ревматические узелки
Малые клинические лабораторные инструментальные	Артралгии, лихорадка (>38 °C) Повышенные острофазовые параметры: СОЭ >30 мм/ч, С-РБ ≥ 2 N 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, АСК, анти-ДНКазы В)

Сокращения: анти-ДНКазы В – анти-дезоксирибонуклеазы В; АСЛ-О – антистрептолизин-О; С-РБ – С-реактивный белок; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭхоКГ – эхокардиография; N – нормальное значение.

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 ОРЛ.

Таблица 5. Пересмотренные критерии Джонса для диагностики ревматической лихорадки (Американская ассоциация сердца, 2015) [3]

А. Доказательства предшествующей БГСА-инфекции глотки для всех групп больных	
Первичная ОРЛ	2 больших критерия или 1 большой плюс 2 малых критерия
Повторная ОРЛ (при наличии в анамнезе верифицированной ОРЛ или имеющейся ХРБС)	2 больших критерия или 1 большой плюс 2 малых критерия или 3 малых критерия
В. Большие критерии	
Популяции низкого риска	Популяции умеренного или высокого риска
Кардит клинический и/или субклинический	
Артрит	
Полиартрит	Моноартрит или полиартрит Полиартралгия
Хорея	
Кольцевидная эритема	
Ревматические узелки	
С. Малые критерии	
Популяции низкого риска	Популяции умеренного или высокого риска
Полиартралгия	Моноартралгия
Лихорадка ($\geq 38,5$ °C)	Лихорадка (≥ 38 °C)
СОЭ ≥ 60 мм/ч и/или С-РБ $\geq 3,0$ мг/дл	СОЭ ≥ 30 мм/ч и/или С-РБ $\geq 3,0$ мг/дл
Удлинение интервала PR на ЭКГ с учетом возрастных изменений (если кардит является большим критерием)	

и выделение в отдельную категорию субклинического кардита.

Изменения, внесенные в 2015 году в критерии Джонса, заключаются в следующем:

В больших критериях:

- для популяции низкого риска: клинический и / или субклинический кардит. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца, всем пациентам при подозрении на ОРЛ рекомендуется проводить доплерэхокардиографию, даже при отсутствии клинических признаков кардита [3]. В сомнительных случаях рекомендуется повторная эхокардиография.
- для популяции умеренного и высокого риска: так же клинический и / или субклинический кардит и артрит – моноартрит или полиартрит, возможно, также с полиартралгией [3, 27].

В малых критериях:

- для популяции низкого риска: точно определены параметры воспаления и уровень лихорадки.
- для популяции умеренного и высокого риска: моноартралгия, а также определены параметры воспаления и уровень лихорадки.

Диагноз ОРЛ в популяции в целом с доказательством предшествующей БГСА-инфекции требует подтверждения двух больших критериев или одного большого и двух малых критериев – для первого эпизода заболевания.

Диагноз последующих эпизодов заболевания требует подтверждения двух больших критериев или одного большого и двух малых критериев или трех малых критериев [3, 27].

В настоящее время эхокардиография является основным диагностическим исследованием, используемым для подтверждения, диагностики и мониторинга поражений клапанов в течение ОРЛ, особенно в случаях субклинического кардита. Для субклинического кардита характерно отсутствие аускультативных симптомов клапанной дисфункции и выявление патологии митраль-

ного или аортального клапана при доплер-эхокардиографии (см. выше) [27]. Отмечено, что частота субклинического кардита составляет до 17%. Поэтому обоснованным является утверждение о необходимости проведения доплерэхокардиографии во всех случаях предполагаемой или подтвержденной ОРЛ.

Классификация. Клиническая классификация ревматической лихорадки [26], предложенная Институтом ревматологии РАМН (2003), представлена в таблице 6. При выздоровлении речь идет о полном обратном развитии клинической симптоматики ОРЛ с нормализацией лабораторных показателей и отсутствием каких-либо остаточных изменений.

Лечение

Обычно клиника ОРЛ развивается через 2–4 недели после перенесенной острой БГСА-инфекции глотки (дольше хорея Сиденгама). При подозрении на ОРЛ пациенты должны быть госпитализированы для подтверждения диагноза, проведения терапии и начальных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение повторных атак ревматической лихорадки.

Лечение ОРЛ основывается на раннем назначении комплексной терапии, направленной на элиминацию стрептококковой инфекции и активности воспалительного процесса, что позволяет предупредить развитие и прогрессирование ревматического порока сердца.

Эрадикация стрептококковой инфекции

Несмотря на длительное применение в клинической практике препаратов группы пенициллина, большинство штаммов БГСА сохраняют чувствительность к ним. Поэтому пенициллины являются препаратами выбора для санации очага стрептококковой инфекции (табл. 7).

Таблица 6. Рабочая классификация ревматической лихорадки (APP, 2003) [26]

Клинические варианты	Клинические проявления		Исход	Стадии СН	
	основные	дополнительные		КСВ*	НУНА**
Острая ревматическая лихорадка Повторная ревматическая лихорадка	Кардит Артрит Хорея Кольцевидная эритема Подкожные ревматические узелки	Лихорадка Артралгии Абдоминальный синдром Серозиты	Выздоровление Хроническая ревматическая болезнь сердца: -без порока сердца*** -порок сердца****	0 I IIA IIB III	0 I II III IV

Примечания: 1. * – по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко; 2. ** – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА); 3. *** – возможно наличие поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок без регургитации, которое уточняется с помощью эхокардиографии; 4. **** – 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.).

Среди пенициллинов предпочтительно применение бензатин-пенициллина (только в стационаре). Рекомендованные суточные дозы: детям – 600 000 – 1,2 млн ЕД (до 7 лет – 600 000, старше 7 лет – 1,2 млн ЕД), взрослым – 2,4 млн ЕД внутримышечно однократно. Преимущественно внутримышечное введение пенициллина из-за лучшей приверженности к терапии. Препаратом выбора может быть прием внутрь феноксиметилпенициллина (детям в зависимости от возраста, взрослым и детям 0,5 г 3 раза в сутки).

В последнее время оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов считается амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по своим фармакокинетическим характеристикам, отличаясь большей биодоступностью (95; 40 и 50 % соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17; 22 и 80 % соответственно) [28].

У пациентов с гиперчувствительностью к антибиотикам группы пенициллина (за исключением реакций немедленного типа) используются цефалоспорины первого поколения (цефадроксил

или цефалексин). Цефадроксил назначается взрослым и детям с массой тела >40 кг – 1 г в 2 приема, детям с массой тела <40 кг – 30 мг/кг 1–2 раза в сутки в течение 10 дней. Цефалексин – взрослым по 500 мг 2 раза в сутки (каждые 12 часов), детям по 25–50 мг/кг 2 раза в сутки 10 дней.

Пациентам с гиперчувствительностью немедленного типа к бета-лактамам антибиотикам назначается один из антибиотиков группы макролидов или линкозамиды [12]. Рекомендуются суточные дозы макролидов и линкозамидов представлены в таблице 7. Следует отметить, что при назначении эритромицина возможно (хотя и редко) наличие резистентности к нему БГСА. Кроме того, у эритромицина более часто наблюдают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (до 20 %). Препараты группы линкозамидов обладают высокой противострептококковой активностью; при БГСА-тонзиллите применяются только при непереносимости бета-лактамов и макролидов.

После начального курса антибактериальной терапии пациенту сразу следует начинать длительную вторичную профилактику (см. вторичная профилактика).

Таблица 7. Антибиотики при остром БГСА-тонзиллите [9]

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность, дни
	взрослые	дети	
Пенициллины: бензатин-пенициллин	2,4 млн ЕД 1,5 г (3)	1,2 млн ЕД 0,75 г (3)	Однократно 10
феноксиметилпенициллин ¹ амоксициллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Цефалоспорины: цефадроксил цефалексин	1 г (2) 1 г (2)	30 мг/кг (1-2) 25-50 мг/кг (2)	10 10
При непереносимости β-лактамных антибиотиков			
Макролиды: азитромицин	0,5 г в 1-й день затем 0,25 г (1) ²	12 мг/кг (1) ²	6–10
спирамицин	6 млн ЕД (2)	3 млн ЕД (2)	10
klarитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
джозамицин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
эритромицин ³	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10
При непереносимости макролидов и β-лактамных антибиотиков			
Линкозамиды: линкомицин клиндамицин	1,5 г (3) 0,6 г (4)	30 мг/кг (3) 20 мг/кг (3)	10 10

Примечания: ¹ – рекомендуется преимущественно для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии; ² – схемы одобрены FDA (Управлением по контролю качества продуктов и лекарственных средств США); ³ – для эритромицина характерно наиболее частое, по сравнению с другими макролидами, развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

Противовоспалительная терапия

В контролируемых исследованиях установлено, что при артритах, обусловленных ОРЛ, наблюдается быстрое улучшение клинической симптоматики под действием салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [29] в течение от нескольких часов до 3 дней. В течение многих лет в качестве противовоспалительного препарата применялась ацетилсалициловая кислота. Поэтому в рекомендациях некоторых стран салицилаты рекомендуются как препараты первой линии в связи с большим опытом их применения при ОРЛ [29]. Ацетилсалициловая кислота рекомендуется при артрите и выраженной артралгии, как только подтверждается диагноз ОРЛ. Однако следует воздержаться от ее назначения в случае, если диагноз только предполагается.

Ранее рекомендованная доза ацетилсалициловой кислоты составляла 80–100 мг/кг/сутки в 4 приема. Однако в такой дозировке развиваются токсические эффекты (со стороны желудочно-кишечного тракта, шум в ушах и др.), для снижения которых начальная доза снижена до 50–60 мг/кг/сутки, с возможным увеличением при необходимости. В большинстве случаев длительность приема ацетилсалициловой кислоты составляет до 10 дней. Однако возможно повышение длительности лечения до 6 недель и более.

Альтернативой ацетилсалициловой кислоте являются другие нестероидные противовоспалительные препараты, позволяющие

уменьшить частоту побочных эффектов, в связи со снижением дозировки и кратности приема препаратов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (назначают при слабо выраженном кардите, ревматическом артрите без вальвулита, минимальной активности процесса после стихания высокой активности и отмены глюкокортикостероидов, при повторном развитии ОРЛ на фоне уже сформированного порока сердца [12]. При легкой степени артралгии и лихорадке, особенно в период диагностики ОРЛ, предпочтительно назначение парацетамола во избежание маскирующего противовоспалительного эффекта в отношении мигрирующих суставных болей.

Рекомендуемые суточные дозы НПВП взрослым:

Напроксен – 10–20 мг/кг/сут (максимально 1250 мг) в 2 приема.
Ибупрофен (30–40 мг/кг/день);

Диклофенак натрия – 75–150 мг в 3 приема в течение 1,5–2 месяцев.

Кетопрофен (1,5 мг/кг/день).

Парацетамол – 60 мг/кг/сут (максимально 4 г) в 4–6 приемов.

При необходимости курс лечения нестероидными противовоспалительными препаратами может быть удлинён до полной нормализации показателей воспалительной активности (3–5 месяцев).

При ОРЛ, осложненной тяжелым кардитом с сердечной недостаточностью и/или полисерозитами назначают **глюкокортикостероиды**. Глюкокортикостероиды быстро подавляют интоксикацию, уменьшают воспаление, предупреждают появление новых шумов, способствуют более быстрому исчезновению имеющихся шумов в сердце, разрешению перикардального выпота [30]. В то же время глюкокортикостероиды не влияют на долгосрочный прогноз пациентов. Кроме того, большинство исследований устаревшие, с серьезными проблемами методологического характера.

Короткий курс глюкокортикостероидов обычно используется у больных с тяжелым кардитом. Препаратом выбора является преднизолон. Рекомендуемая суточная доза преднизолона взрослым и подросткам – 1,0–1,5 мг/кг массы тела (максимально 60 мг/сут) внутрь в 2–3 приема, причем большая часть суточной дозы принимается утром во время или непосредственно после еды до достижения терапевтического эффекта (обычно в течение 2–3 недель). Затем дозу постепенно снижают (на 25 % в неделю) вплоть до полной отмены препарата. Общая продолжительность курса лечения составляет 6 недель. При снижении дозы преднизолона следует инициировать прием внутрь ацетилсалициловой кислоты 60 мг/кг в день. Другие исследователи считают, что при сочетании артрита и кардита нет необходимости применять НПВП и при постепенном снижении дозы преднизолона назначать НПВП не обязательно [7].

Симптоматическое лечение хорей. При наличии симптомов и признаков сердечной недостаточности у больных с повторным развитием ревматической лихорадки на фоне ХРБС проводится симптоматическая терапия. Так, наличие признаков задержки жидкости требует назначения диуретиков (фуросемид, торасемид, спиронолактон). При рассмотрении вопроса о назначении ингибиторов АПФ (рекомендуются при тяжелой сердечной недостаточности, особенно при наличии аортальной регургитации) следует учитывать тот факт, что совместное назначение ингибиторов АПФ и нестероидных противовоспалительных препаратов может привести к ослаблению вазодилатирующего эффекта ингибиторов АПФ. Пациентам с хронической сердеч-

ной недостаточностью, особенно в присутствии фибрилляции предсердий, возможно, потребуются назначение дигоксина (0,10–0,25 мг/сут).

При изолированной **хорее Сиденгама** применение глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов практически неэффективно. Больные с хореей легкой и умеренной степени тяжести не нуждаются в медикаментозной терапии. В таких случаях рекомендуется полный психический и физический покой. В тяжелых случаях назначаются нейролептики или транквилизаторы из группы бензодиазепина, при выраженных гиперкинезах – противосудорожные препараты. Ранее рекомендовался прием внутрь нейролептика галоперидола: начальная суточная доза препарата: 0,5–1 мг 2 раза в сутки; при необходимости дозу увеличивают на 0,5 мг каждые 3 дня до достижения эффекта (более чем на 75 % уменьшение движений) или до максимальной суточной дозы 5 мг. Длительность терапии 3 месяца [9]. Следует отметить, что на фоне максимальной дозы возможно появление экстрапирамидных расстройств. Поэтому современные рекомендации включают противосудорожные препараты: карбамазепин (внутри начальная доза 100–400 мг/сут с возможным увеличением на 200 мг/сут с интервалом 1 нед; поддерживающая доза 600–1200 мг/сут в несколько приемов) или вальпроат натрия (внутри по 30 мг/кг/день, начиная с 10 мг/кг/день с увеличением на 10 мг/кг/день в неделю). Отмечено, что карбамазепин имеет лучший профиль безопасности, поэтому его считают препаратом первой линии [5]. Сообщается о положительных свойствах леветирацетама при хорее Сиденгама [31]. В некоторых случаях применяют введение иммуноглобулинов или проведение плазмафереза.

Профилактика

Программа предупреждения ОРЛ и повторных атак заболевания включает в себя первичную и вторичную профилактику.

Первичная профилактика включает [32]:

1. Мероприятия, направленные на повышение уровня естественного иммунитета и адаптационных возможностей организма по отношению к неблагоприятным условиям внешней среды. К ним относятся полноценное, богатое витаминами питание; максимальное пребывание на свежем воздухе; занятия физкультурой и спортом; закаливание; борьба со скученностью в жилищах, детских дошкольных учреждениях, школах, училищах, вузах, общественных учреждениях; санитарно-гигиенические мероприятия, снижающие возможность стрептококкового инфицирования коллективов, особенно детских.

2. Своевременная идентификация и эффективное лечение инфекции верхних дыхательных путей, в частности тонзиллита (ангина) и фарингита, вызванных БГСА-инфекцией.

БГСА-инфекции глотки чаще выявляются у детей в возрасте от 5 до 15 лет, проживающих в умеренном климате, как правило зимой и ранней весной. Следует отметить, что первичная ОРЛ у взрослых отмечается редко, но доказана возможность повторной ОРЛ. Установлено, что зимой и ранней весной по меньшей мере у 15 % детей школьного возраста определяется бессимптомное носительство БГСА-инфекции [33].

Дифференциальная диагностика БГСА-инфекции глотки от тонзиллита (ангина) и фарингита, вызванного другими возбудителями, только на основании анамнеза и клинических данных часто вызывает затруднения даже у опытных клиницистов. При этом культуральный метод не позволяет дифференцировать активную

инфекцию от БГСА-носительства [34]. В последние годы используют экспресс-тест на БГСА, позволяющий с высокой специфичностью и чувствительностью определять БГСА-антиген в течение 5–7 мин.

Канадскими исследователями [24] предложен и применяется клинический алгоритм, позволяющий при первом осмотре больного предположить наличие БГСА-инфекции глотки и, соответственно, принять решение о назначении эмпирической антимикробной терапии при невозможности выполнения микробиологического исследования (табл. 8).

Таблица 8. Шкала McIsaac для диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита [24]

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка ≥ 38 °C	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфатических узлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст, годы:	
<15	1
15–45	0
>45	-1

Примечание. Алгоритм назначения антибактериальной терапии (АБТ) при отсутствии условий для микробиологического исследования: 0–1 балл – АБТ не показана; 2 балла – АБТ по усмотрению врача; 3–5 баллов – АБТ назначается.

Рекомендуются те же антибиотики, что и для эрадикации БГСА-инфекции, как описано выше.

Целью **вторичной профилактики** является, в первую очередь, предупреждение повторных атак, поскольку лица, перенесшие ОРЛ, имеют высокий риск повторной атаки ревматической лихорадки в случае развития у них БГСА-фарингита. Профилактика повторного БГСА-фарингита является более эффективным методом снижения тяжести ХРБС. Особо следует подчеркнуть, что БГСА-инфекция не обязательно должна быть симптоматической, чтобы вызвать рецидив. Более того, рецидив ревматической лихорадки может развиваться даже при оптимальном лечении симптомов инфекции. Для предупреждения повторных атак ревматической лихорадки (вторичная профилактика) требуется круглогодичное введение бензатина бензилпенициллина. Препарат вводят внутримышечно детям с массой тела до 27 кг в дозе 600 тыс. ЕД 1 раз в 3 недели, детям с массой тела >27 кг – 1,2 млн ЕД 1 раз в 3 недели, подросткам и взрослым – 2,4 млн ЕД 1 раз в 3 недели [35].

В качестве альтернативы могут применяться [7]:

- у пациентов с геморрагическими заболеваниями, которые не могут получать препараты внутримышечно: феноксиметилпенициллин внутрь 250 мг дважды в день ежедневно.
- при непереносимости пенициллина: сульфадиазин внутрь по 0,5 г однократно в день для больных весом до 30 кг и 1,0 г с весом >30 кг ежедневно.

Таблица 10. Продолжительность вторичной профилактики ревматической лихорадки [27]

Категория пациентов	Длительность после последней атаки	Уровень доказательств
Для больных, перенесших ОРЛ с кардитом и признаками формирующегося или сформированного порока сердца*	Не менее 10 лет после последней атаки или до 40-летнего возраста (по принципу «что дольше»), иногда пожизненно	IC
Лица, перенесшие ОРЛ с кардитом, но без формирования порока сердца (без патологии клапанов сердца*)	Не менее 10 лет после последней атаки или до достижения 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»)	IC
Лица, перенесшие ревматическую лихорадку без кардита (артрит, хорей)	Не менее 5 лет после последней атаки или до достижения 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»)	IC

Примечание. * – клинические или эхокардиографические данные.

Таблица 9. Факторы, влияющие на длительность вторичной профилактики [17]

1. **Возраст пациента.** Реже ОРЛ повторяется после 25 лет и еще реже после 40 лет, поэтому у молодых людей может потребоваться более длительное лечение.
2. **Наличие и тяжесть ХРБС.** Повторная атака ОРЛ может быть опасна для пациентов с ХРБС умеренной и тяжелой степени и после реконструктивной хирургии пороков клапанов сердца, поэтому у таких больных продолжительность терапии может удлиниться.
3. **Наличие кардита в период первой атаки ОРЛ.** Раннее поражение сердца увеличивает риск дальнейшего повреждения при рецидивирующей ОРЛ.
4. **Время от момента последней атаки ОРЛ.** Риск повторного эпизода ОРЛ снижается спустя более 5 лет от момента последней атаки.
5. **Медикаментозная терапия.** Регулярная профилактика в первые 5 лет после начального эпизода ОРЛ обеспечивает больший протективный эффект от рецидивов, чем нерегулярная профилактика в течение многих лет.
6. **Прогрессирование заболевания.** Ухудшение ХРБС на любом этапе может потребовать длительной профилактики

Особо следует подчеркнуть, что препарат бициллин-5 (смесь 1,2 млн ЕД бензатин бензилпенициллина и 300 тыс. ЕД новокаиновой соли бензилпенициллина) в настоящее время не может быть рекомендован для проведения полноценной вторичной профилактики ОРЛ, как не соответствующий фармакокинетическим требованиям, предъявляемым к превентивным препаратам [32].

Длительность вторичной профилактики. Непрерывная антибиотикопрофилактика обеспечивает наиболее надежное предупреждение рецидивов ревматической лихорадки. Риск развития рецидива зависит от ряда факторов (табл. 9).

Риск увеличивается при наличии в анамнезе нескольких атак и уменьшается с увеличением интервала от последней атаки ОРЛ. Кроме того, важным фактором является риск распространения БГСА-инфекции в регионе. К лицам повышенного риска заражения стрептококковой инфекцией относятся дети и подростки, родители маленьких детей, школьные учителя, врачи, медсестры и смежный персонал, находящийся в контакте с детьми, военнослужащими, и другими людьми, длительно пребывающими в переполненных помещениях (например, общежитиях). Продемонстрирован более высокий риск рецидивов в экономически неблагополучных популяциях [13].

Длительность профилактики определяется индивидуально в каждом конкретном случае (табл. 10).

Во всех ситуациях решение о прекращении или возобновлении профилактики должно приниматься индивидуально с учетом эпидемиологической ситуации и перечисленных выше факторов риска.

Профилактика инфекционного эндокардита. В рекомендациях Европейского кардиологического общества (ESC) [36] отмечено, что пациентам с ХРБС с искусственными клапанами или протезным материалом, применяемым в реконструктивной хирургии пороков сердца, перед проведением стоматологических

Таблиця 11. Рекомендації Європейського кардіологічного об'єднання по профілактиці інфекційного ендокардита перед проведенням стоматологічних процедур високого ризику у больных хронічної ревматичної болістю серця [36]

Ситуація	Антибіотик	Однократна доза за 30–60 минут до процедури	
		взрослі	діти
Стандартна схема	Амоксицилін або ампіцилін*	2 г внутрішньо або внутрішньовенно	50 мг/кг внутрішньо або внутрішньовенно
Алергія на пеніцилін або ампіцилін	Кліндаміцин	600 мг внутрішньо або внутрішньовенно	20 мг/кг або внутрішньовенно

Примечание.* – альтернативно: цефалексин 2 г внутрішньо для дорослих або 50 мг/кг внутрішньо для дітей, цефазолін або цефтріаксон 1 г внутрішньовенно для дорослих або 50 мг/кг внутрішньовенно для дітей. Цефалоспорины не слід використовувати у хворих з анафілактичною, ангионевротичною набуткою або крапивницею після застосування пеніциліну або ампіциліну внаслідок перехресної алергії.

вмешательств і інших хірургічних вмешательств з високим ризиком бактеріємії для зменшення ймовірності розвитку інфекційного ендокардита проводиться антибіотикопрофілактика (табл. 11).

Схема прийому антибіотиків, призначених з метою профілактики рецидивів ОРЛ, відрізняється від такої для профілактики інфекційного ендокардита [36]. Це обумовлено тим обставинами, що у пацієнтів, довго час отримували препарати пеніциліну для профілактики рецидивів ОРЛ, існує висока ймовірність носійства зеленящих стрептококів, резистентних до антибіотиків даної групи. З метою профілактики інфекційного ендокардита вказаній групі хворих рекомендується кліндаміцин.

Таким чином, урахування епідеміології, факторів ризику, асоційованих з факторами оточуючого середовища, діагностичних критеріїв спрямовані на більш ефективне планування діагностичного пошуку та ранньої діагностики ОРЛ, а схеми лікування та профілактики ОРЛ призначені допомогти лікарям в щоденній клінічній практиці.

Список использованной литературы

1. Коваленко В. Н. Ревматичні захворювання: номенклатура, класифікація, стандарти діагностики та лікування / В. Н. Коваленко, Н. М. Шуба. – К.: ООО Катран груп, 2002. – 214 с.
2. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015 / D. A. Watkins, C. O. Johnson, S. M. Colquhoun [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377 (8). – P. 713–722.
3. Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography: A Scientific Statement From the American Heart Association / M. Gewitz, R. Baltimore, L. Tani [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 131. – P. 1806–1818.
4. Webb R. Acute rheumatic fever / R. Webb, C. Grant, A. Harnden // BMJ. – 2015. – Vol. 351. – P. h3443.
5. RHD Australia. Guidelines and diagnosis calculator app. URL: <http://www.rhdaustralia.org.au/apps> [cited 2017 Mar 1]
6. Клінічні рекомендації. Ревматологія / под ред. Е. Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медіа, 2017.
7. de Faria Pereira B. A. Rheumatic fever: update on the Jones criteria according to the American Heart Association review – 2015 / B. A. de Faria Pereira, A. R. Beloa, N. A. da Sil // Rev. Bras. Reumatol. – 2017. – Vol. 57 (4). – P. 364–368.
8. Guilherme L. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease / L. Guilherme, J. Kalil, M. Cunningham // Autoimmunity. – 2006. – Vol. 39. – P. 31–39.
9. Кузьміна Н. Н. Ревматична лихомордка: полувековий досвід вивчення проблеми. Роздуми ревматолога / Н. Н. Кузьміна, Л. Г. Медьнцева, Б. С. Белов // Научно-практична ревматологія. – 2017. – Т. 55 (2). – С. 125–137.
10. Comprehensive analysis of antibody responses to streptococcal and tissue antigens in patients with acute rheumatic fever / T. B. Martins, J. L. Hoffman, N. H. Augustine [et al.] // Int. Immunol. – 2008. – Vol. 20 (3). – P. 445–452.
11. Белов Б. С. Остра ревматична лихомордка: сучасні етіопатогенетичні аспекти / Б. С. Белов, В. А. Насонова, Н. Н. Кузьміна // Научно-практична ревматологія. – 2008. – № 5. – С. 51–58.
12. Шостак Н. А. Остра ревматична лихомордка: погляд на проблему в XXI столітті / Н. А. Шостак // Клініцист. – 2010. – № 1. – С. 6–9.
13. World Heart Federation – RHD Net URL: <http://www.world-heart-federation.org/what-we-do/rheumatic-heart-disease-network/>
14. Some of the people, some of the time. Susceptibility to acute rheumatic fever / P. A. Bryant, R. Robins-Browne, J. R. Carapetis [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 742–753.
15. Бенца Т. Остра ревматична лихомордка і ревматична боліть серця: сучасні проблеми / Т. Бенца // Ліки України. – 2004. – № 7–8. – С. 17.
16. New Zealand Rheumatic Fever Writing Group. New Zealand Guidelines for Rheumatic Fever. 1. Diagnosis, Management and Secondary Prevention. National Heart Foundation of New Zealand and the Cardiac Society of Australia and New Zealand. 2006. URL: <http://www.nhf.org.nz/index.asp?pagelD=2145846025>
17. World Health Organization. Diagnosis and Management of Acute Rheumatic Fever Rheumatic Heart Disease. – World Heart Federation, 2007
18. Centers for Disease Control. Acute rheumatic fever – Utah. MMWR, 1987. – Vol. 36. – P. 108.
19. Sequelae of the initial attack of acute rheumatic fever in children from North India. A prospective 5-year follow-up study / S. K. Sanyal [et al.] // Circulation. – 1982. – Vol. 65. – P. 375–379.
20. Martin D. R. Acute rheumatic fever in Auckland, New Zealand: spectrum of associated group A streptococci different from expected / D. R. Martin, L. M. Voss, S. J. Walker, D. Lennon // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1994. – Vol. 13. – P. 264–269.
21. Park M.K. Pediatric Cardiology for Practitioners / Park M.K. – 2nd Edition. – Year Book Medical Publishers: Chicago, 1988.
22. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States / L. G. Veasy [et al.] // J. Pediatr. – 1994. – Vol. 124. – P. 9–16.
23. The utility of rapid antigen detection testing for the diagnosis of streptococcal pharyngitis in low resource settings / A. W. Rimoin, C. L. Walker, H. S. Hamza [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 14 (12). – P. 1048–1053.
24. The validity of a sore throat score in family practice / W. J. McIsaac, V. Goel, T. To, D. E. Low // CMAJ. – 2000. – Vol. 163 (7). – P. 811–815.
25. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease – an evidence-based guideline / W. J. McIsaac, N. Wilson, A. Steer [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2012. – Vol. 9 (5). – P. 297–309.
26. Насонова В. А. Класифікація та номенклатура ревматичної лихомордки / В. А. Насонова, Н. Н. Кузьміна, Б. С. Белов // Педіатрія. – 2004. – № 3. – С. 4–9.
27. Group A Streptococcus, Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Epidemiology and Clinical Considerations / L. J. Zühlke, A. Beaton, M. E. Engel [et al.] // Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med. – 2017. – Vol. 19(2). – P. 15.
28. Prescribing for people with acute rheumatic fever / A. P. Ralph, S. Noonan, C. Halkon, B. J. Currie // Aust. Prescr. – 2017. – Vol. 40 (2). – P. 70–75.
29. Silva N. A. Acute rheumatic fever: still a challenge. Rheumatic Disease / N.A. Silva, B. A. Pereira // Clin. N. America. – 1997. – Vol. 23. – P. 545–568.
30. Albert D. A. The treatment of rheumatic carditis: a review and meta analysis / D. A. Albert, L. Harel, T. Karrison // Medicine. – 1995. – Vol. 74. – P. 1–12.
31. Şahin S. A New Alternative Drug With Fewer Adverse Effects in the Treatment of Sydenham Chorea: Levetiracetam Efficacy in a Child / S. Şahin, A. Cansu // Clin. Neuropharmacol. – 2015. – Vol. 38 (4). – P. 144–146.
32. Белов Б. С. Профілактика остра ревматичної лихомордки: сучасні аспекти / Б. С. Белов, Н. Н. Кузьміна, Л. Г. Медьнцева // Научно-практична ревматологія. – 2017. – Т. 55 (4). – С. 403–408.
33. Kaplan E.L. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: an enigma / E. L. Kaplan // J. Pediatr. – 1980. – Vol. 97. – P. 337–345.
34. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis / A. L. Bisno, M. A. Gerber, J. M. Gwaltney [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 35. – P. 113–125.
35. Белов А. Н. Ревматична лихомордка: діагностика, лікування та профілактика / А. Н. Белов, І. І. Князькова // Серцева недостаточність. – 2011. – № 2 (17). – С. 76–78.
36. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) / G. Habib, P. Lancellotti, M. J. Antunes [et al.] // Eur. Heart. J. – 2015. – Vol. 36 (44). – P. 3075–3128.

Резюме

Ревматична лихоманка: діагностика, лікування та профілактика

О. М. Біловол, І. І. Князькова

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

В огляді розглянуті питання термінології, епідеміології, патофізіологічні механізми розвитку гострої ревматичної лихоманки і хронічної ревматичної хвороби серця. Представлені особливості клінічної картини, сучасні методи діагностики цього захворювання. Підкреслено, що лікування гострої ревматичної лихоманки ґрунтується на ранньому призначенні комплексної терапії, спрямованої на елімінацію стрептококової інфекції і активності запального процесу, що дозволяє запобігти розвитку і прогресуванню ревматичної вади серця. Після початкового курсу антибактеріальної терапії пацієнту відразу слід починати тривалу вторинну профілактику. Таким чином, облік епідеміології, факторів ризику, асоційованих з факторами навколишнього середовища, діагностичних критеріїв спрямовані на більш ефективне планування діагностичного пошуку і ранньої діагностики гострої ревматичної лихоманки, а схеми лікування і профілактики ревматичної лихоманки покликані допомогти лікарям у щоденній клінічній практиці.

Ключові слова: ревматична лихоманка, діагностика, лікування, профілактика

Summary

Rheumatic fever: diagnosis, treatment and prevention

A. N. Bilovol, I. I. Knyazkova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The review covers issues of terminology, epidemiology, pathophysiological mechanisms for the development of acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. The features of the clinical picture, modern methods of diagnosis of this disease are presented. It was emphasized that the treatment of acute rheumatic fever is based on the early prescription of complex therapy aimed at eliminating streptococcal infection and the activity of the inflammatory process, which helps prevent the development and progression of rheumatic heart disease. After the initial course of antibiotic therapy, the patient should immediately begin a long secondary prophylaxis. Thus, consideration of epidemiology, risk factors associated with environmental factors, diagnostic criteria are aimed at more effective planning of diagnostic search and early diagnosis of acute rheumatic fever, and treatment and prevention schemes for rheumatic fever are designed to help doctors in daily clinical practice.

Key words: rheumatic fever, diagnosis, treatment, prevention