

Острая ревматическая лихорадка

Клинический практикум

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) – системное аутоиммунное заболевание, развивающееся после инфекции β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) и поражающее различные органы и системы, в том числе сердце, суставы, головной мозг и кожу. ОРЛ склонна к рецидивированию, вызывая кумулятивное повреждение сердечных клапанов. Первичный эпизод ОРЛ возникает чаще всего у детей в возрасте 5-14 лет и очень редко – у взрослых старше 30 лет. Ревматической болезнью сердца (РБС) в мире страдают более 2,5 млн детей (из них 94% проживают в развивающихся странах), а общее количество пациентов с РБС составляет 15-19 млн. Ежегодно диагностируется около 330 тыс. новых случаев ОРЛ.

Этиология. ОРЛ развивается вследствие взаимодействия между штаммами БГСА, обладающими определенными особенностями, ответственными за способность вызывать ОРЛ, и организм человека, имеющего врожденную предрасположенность. Распространенность последней в разных популяциях составляет 3-6%. Взаимодействие между БГСА и чувствительным макроорганизмом приводит к аутоиммунному ответу, направленному против сердечной, синовиальной, подкожной, эпидермальной и нервной ткани. Традиционно считалось, что ОРЛ может возникать только после фарингита, но не пиодермии, в настоящее время это положение поставлено под сомнение. Высокозначимыми факторами риска ОРЛ являются бедность, тесные условия проживания, отягощенный семейный анамнез и положительный тест на антиген D8/17 В-лимфоцитов.

Патофизиология заболевания до конца не установлена, однако предполагается, что ключевую роль играют перекрестно-реагирующие антитела и Т-лимфоциты, а основой для перекрестных реакций является молекулярное сходство между антигенами *Streptococcus pyogenes* и тканями человека. Ревматическое воспаление в сердце может поражать перикард (часто бессимптомно), миокард (редко приводит к сердечной недостаточности) и эндокард (наиболее частая и значимая локализация патологического процесса). Ревматическое гранулематозное воспаление проявляется в миокарде в виде телец Ашофа, которые могут нарушать проводящие пути, что на электрокардиограмме отображается как удлинение интервала PR.

В соответствии с современной классификацией (ВОЗ, 2004) различают первичный эпизод ОРЛ, рецидив ОРЛ и ОРЛ у пациента с РБС. Во всех случаях диагноз ОРЛ должен быть установлен по критериям Джонса в модификации ВОЗ (2002/2003), а именно при наличии двух больших критериев или одного большого и одного малого критерия. Пятью большими критериями являются кардит, полиартрит, хорея, кольцевидная эритема и подкожные узелки. К четырем малым критериям относятся лихорадка, полиартралгия, повышение воспалительных маркеров и удлиненный интервал PR. Хорея не требует наличия признаков предшествующей инфекции БГСА. Если у пациента главным проявлением заболевания является артрит, артралгия не может считаться малым критерием; если основной симптом – кардит, малым критерием не может быть удлинение интервала PR.

Первоочередные диагностические тесты включают определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ; >30 мм/ч), уровня С-реактивного белка (СРБ; >30 мг/л), общий анализ крови (лейкоцитоз), электрокардиографию

(ЭКГ; удлинение интервала PR), рентгенографию грудной клетки (дилатация камер сердца и застойная сердечная недостаточность), эхокардиографию (ЭхоКГ; морфологические изменения клапанов, перикардиальный выпот), глоточную культуру (рост БГСА), быстрый антигенный тест на БГСА (положительный) и антистрептококковую серологию (выше нормы).

Дифференциальный диагноз проводится с септическим артритом (обычно моноартрит, не мигрирующий; интоксикация), ювенильным артритом (длится >6 мес, отсутствие боли), вирусной артропатией (вирусные заболевания в анамнезе), реактивной артропатией (обычно у мужчин в возрасте 20-40 лет, часто сопровождается уретритом и/или конъюнктивитом), болезнью Лайма (гриппоподобный синдром, острые неврологические нарушения), инфекционным эндокардитом (узелки Ослера, повреждения Джемнуэя, пятна Рота), лейкозом (общая слабость, снижение веса, ночная потливость, боль в костях), подагрой и псевдоподагрой (часто поражается первый метатарзопаланговый сустав, сильная боль, покраснение), пролапсом митрального клапана и врожденными заболеваниями сердца (характерная ЭхоКГ-картина), а также миокардитом, перикардитом, лекарственной интоксикацией, болезнью Вилсона, энцефалитом, тиреотоксикозом и др.

Лечение. У пациентов с подтвержденной ОРЛ первой линией терапии является назначение антибиотиков: бензатин-бензилпенициллина¹ (дети ≤27 кг – 600 тыс. ЕД в/м однократно; дети >27 кг и взрослые – 1,2 млн ЕД в/м однократно), феноксиметилпенициллина калия (дети ≤27 кг – 250 мг per os 2-3 раза в сутки 10 дней; дети >27 кг и взрослые – 500 мг per os 2-3 раза в сутки 10 дней) или амоксициллина (дети – 50 мг/кг/сут per os, разделенные на две дозы, 10 дней, максимум 1000 мг/сут; взрослые – 875 мг per os 2 раза в сутки 10 дней). При аллергии на пенициллины могут использоваться азитромицин, кларитромицин, эритромицин, цефалексин, цефадроксил и клиндамицин. Дополнительно лечение зависит от наличия других синдромов: артрит – ацетилсалициловая кислота (предпочтительнее), напроксен или ибупрофен; сердечная недостаточность – глюкокортикоиды + диуретики (фуросемид или спиронолактон; предпочтительнее) или ингибитор АПФ; фибрилляция предсердий – дигоксин; тяжелая хорея – карбамазепин (предпочтительнее) или вальпроевая кислота. При разрыве створки клапана или сухожильных хорд может потребоваться экстренное хирургическое вмешательство.

Первичная профилактика ОРЛ состоит в своевременном назначении адекватной антибиотикотерапии респираторной инфекции,

вызванной БГСА. Антибиотикотерапия рекомендуется при наличии факторов риска ОРЛ, доказанной инфекции БГСА и в популяциях с высокой распространенностью ОРЛ. Назначение антибиотиков пенициллинового ряда в пределах девяти дней после появления симптомов фарингита в большинстве случаев позволяет предотвратить развитие ОРЛ.

Приоритетом долгосрочного ведения пациента, перенесшего ОРЛ, должно быть сохранение высокой приверженности к вторичной профилактике. На сегодня доказано, что вторичная профилактика ОРЛ является клинически эффективной и экономически выгодной.

По определению ВОЗ (2004), вторичная профилактика ревматической лихорадки представляет собой длительное назначение определенных антибиотиков больным, перенесшим ОРЛ или страдающим РБС, с целью предотвращения колонизации или инфицирования верхних дыхательных путей БГСА и развития рецидива ОРЛ.

Наиболее эффективным антибиотиком для вторичной профилактики является пенициллин, а наиболее эффективным способом доставки пенициллина – внутримышечное введение каждые 3-4 нед длительнодействующего бензатин-бензилпенициллина (уровень доказательств А). Кокрановский обзор показал, что внутримышечное введение бензатин-бензилпенициллина снижает риск стрептококкового фарингита на 71-91% и риск рецидива ОРЛ – на 87-96%. Вторичная профилактика может уменьшать клиническую тяжесть РБС и смертность от этого заболевания, а также вызывать регрессию РБС у 50-70% пациентов, которые находятся на непрерывном лечении препаратом на протяжении 10 лет.

Использование пенициллина (как перорального пенициллина V, так и инъекционного бензатин-бензилпенициллина) в качестве препарата первого выбора обосновано выгодным соотношением показателей «стоимость/эффективность», узким спектром активности и высокой эффективностью, сохраняющейся на протяжении десятилетий (до настоящего времени о резистентных штаммах БГСА не сообщалось).

В соответствии с международным консенсусом бензатин-бензилпенициллин для профилактики применяется в тех же дозах, что и при эрадикации БГСА при ОРЛ (ВОЗ, 2004). Американская ассоциация сердца (АНА, 1995) рекомендует использовать одинаковую дозу у взрослых и детей всех возрастных групп. Длительность профилактики определяется рядом факторов, включая возраст, время от последнего эпизода ОРЛ и тяжесть заболевания (табл.).

Среди инъекционных бензатин-бензилпенициллинов хотелось бы выделить препарат Ретарпен®, который производится на самом большом европейском фармацевтическом предприятии по производству антибиотиков в г. Кундль (Австрия), принадлежащем компании «Сандоз». Это предприятие производит бензатин-бензилпенициллин для фармацевтического рынка стран Европейского союза и других стран мира, включая Украину. Препарат Ретарпен® зарегистрирован в Украине в форме сухого порошка во флаконах в дозе 2,4 млн ЕД. С целью профилактики рецидивов ревматической атаки назначается всего одна инъекция препарата Ретарпен® один раз в 4 недели. Длительность профилактики устанавливается врачом индивидуально.

У всех пациентов, которым показано назначение инъекций бензатин-бензилпенициллина, необходимо определить индивидуальную чувствительность к препаратам пенициллинового ряда.

Больные с установленной аллергией на пенициллин должны получать эритромицин 2 раза в сутки.

Пенициллин безопасно назначать во время беременности, и внутримышечные инъекции бензатин-бензилпенициллина безопасны у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии. У больных с сердечной недостаточностью следует рассмотреть возможность вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа.

Наблюдение. Большинство пациентов хорошо отвечают на лечение и могут быть выписаны в пределах 2 нед. Больные с тяжелым кардитом часто нуждаются в более длительном лечении и мониторинге клинического состояния (осмотр, ЭхоКГ и ЭКГ в динамике, рентгенография грудной клетки). СОЭ и С-реактивный белок определяют сначала 2 раза в неделю, затем каждые 1-2 нед до их нормализации. При неясном диагнозе или тяжелом первичном эпизоде следует провести контрольную ЭхоКГ через 1 мес.

Пациенты с кардитом должны обследоваться врачом общей практики каждые 6 мес и кардиологом с ЭхоКГ – 1 раз в 1-2 года. У больных с поражением сердечных клапанов перед проведением плановой вальвулопластики необходимо осуществить полное обследование ротовой полости. Важнейшая рекомендация для пациентов – оставаться приверженными вторичной профилактике. Отсутствие поражения сердца при первичном эпизоде ОРЛ не означает, что этого не случится при последующих эпизодах. Больных необходимо информировать о ведении ОРЛ и РБС с акцентом на первоочередном значении ранней терапии фарингита и рекомендации использовать непенициллиновые антибиотики при этом заболевании в случае, если пациент получает пенициллинопрофилактику.

Осложнения. У 30-50% больных с ОРЛ развивается РБС; при тяжелом первичном эпизоде или ≥1 рецидива этот риск увеличивается до 70%. Чаще поражается митральный клапан, но также могут встречаться смешанные митрально-аортальные поражения. РБС может быть обнаружена во время рутинного обследования или при возникновении клинических симптомов – одышки и уменьшения переносимости физических нагрузок. Степень поражения клапанов можно мониторить с помощью ЭхоКГ; при необходимости проводится хирургическая коррекция. Пластика митрального клапана более предпочтительна, чем протезирование, так как, учитывая молодой возраст пациентов, срок жизни искусственного клапана редко превышает 15 лет. Альтернативой является установка металлического клапана; в этом случае требуется пожизненная антикоагулянтная терапия.

Прогноз. В отсутствие лечения ОРЛ обычно разрешается в пределах 12 нед. При назначении терапии этот срок сокращается до 2 нед, однако воспаление в сердце персистирует на протяжении недель и месяцев. Артрит, лихорадка и хорея разрешаются полностью, однако сохраняется риск развития хронической РБС и рецидивов ОРЛ. В ближайшем периоде после выздоровления от первичного эпизода рецидивы встречаются редко, обычно после отмены салицилатов или глюкокортикоидов; клинически могут возобновляться артрит или артралгия, лихорадка и повышение воспалительных маркеров. Однако такие случаи не расцениваются как рецидив ОРЛ и успешно поддаются лечению путем возобновления приема ранее назначенного противовоспалительного препарата с последующей более постепенной его отменой.

Подготовил Алексей Терещенко

4-14-АИГ-РЕЦ-0413



Таблица. Рекомендуемая длительность вторичной профилактики

Категория пациентов	Длительность профилактики
Без верифицированного кардита	5 лет после последнего эпизода ОРЛ или до 18-летнего возраста (в зависимости от того, что дольше)
Верифицированный кардит (легкая митральная регургитация или излеченный кардит)	10 лет после последнего эпизода ОРЛ или до 25-летнего возраста (в зависимости от того, что дольше)
Более тяжелая клапанная болезнь	Пожизненно
Операция на клапанах	Пожизненно

¹ В Украине единственным препаратом бензатин-бензилпенициллина является Ретарпен® (производство Sandoz GmbH, Австрия).