

РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА

Профессор Л.Н.Елисеева
Зав.кафедрой факультетской
терапии КГМУ

ангина



дифтерия



Дифтерия, малиновый язык

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ревматизм — системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе, развивающееся в связи с острой инфекцией (бета-гемолитическим стрептококком группы А) у предрасположенных лиц, главным образом детей и подростков. (В. А. Насонова, 1989).

Ревматическая лихорадка — постинфекционное осложнение А-стрептококкового тонзиллита (ангины) или фарингита у предрасположенных лиц в связи с развитием аутоиммунного ответа на эпитопы стрептококка и перекрестной реактивности со схожими эпитопами тканей человека (в коже, суставах, сердце и мозге). Столлерман (1997)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- **ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА (ОРЛ) - постинфекционное осложнение А-стрептококкового тонзиллита (ангины) или фарингита в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественной локализацией в сердечно-сосудистой системе (ревмокардит), суставах (мигрирующий полиартрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, и ревматические узелки), развивающееся у предрасположенных лиц (7 – 15 лет) в связи с аутоиммунным ответом организма на АГ стрептококка и перекрестной реактивностью со схожими аутоАГ поражаемых тканей человека (феномен молекулярной мимикрии).**

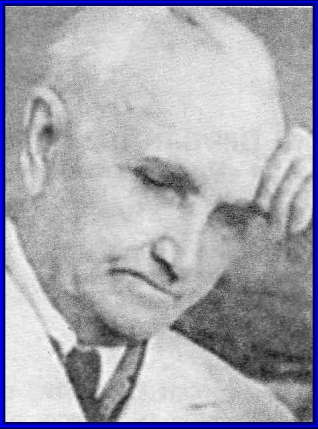
ГИППОКРАТ (460-377гдо н.э.)



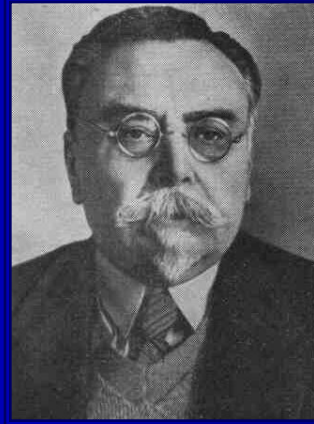
Клавдий ГАЛЕН (131-211гг)

- Ревматический полиартрит - **Гиппократ, Гален** и древняя китайская медицина.
- В XVII веке **Сиденгам (Sydenham)** описал ревматическую хорею,
- XVIII-XIX вв. установлена связь ревматического полиартрита с поражением сердца.
- (1835-1840) **Жан Батист Буллар (J.V. Bouillard)** и (1836-1838) **Г.И. Сокольский** связали с ревматизмом формирование пороков сердца
- В 1904 г **Людвиг Ашофф (K.A.L. Aschoff)** описал морфологический маркер ревмокардита - гранулему
- **В.Т. Талалаев (1929)** доказал, что гранулема представляет одну из эволютивных стадий ревматического поражения.
- **М.А. Скворцов (1937), А.И. Струков (1954)** изучили морфологию тканевых изменений: специфические (узелок Ашоф-Талалаева, ревматические апоневрозные и околосуставные узелки), неспецифические (дистрофические процессы типа мукоидной дегенерации и фибриноидного некроза) и воспалительные процессы (экссудативная реакция и клеточная инфильтрация): специфика, стадийность поражения.
- 1933г **Реббека Лансфильд (Rebecca Lancefield)** выделил серогруппы бета-гемолитического стрептококка
- Доказана роль инфекции ротоглотки **Streptococcus pyogenes** в развитии ревматизма

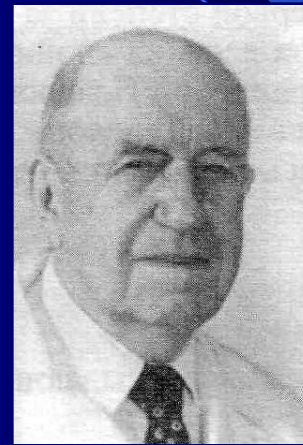
ОРГАНИЗАЦИЯ БОРЬБЫ С РЕВМТИЗМОМ



А.И.Нестеров



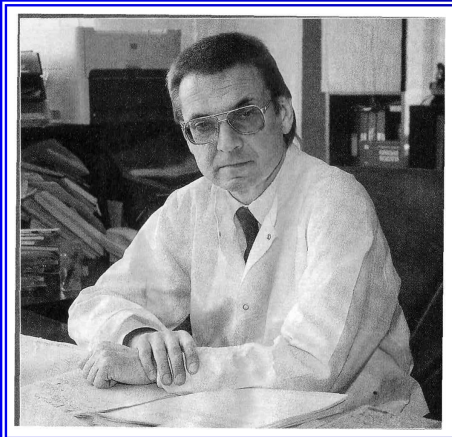
Н.Д.Стражеско



Е.М.Тареев



В.А.Насонова



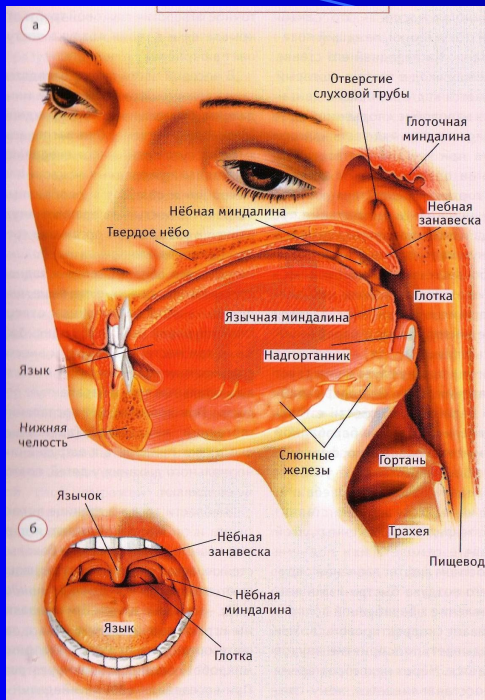
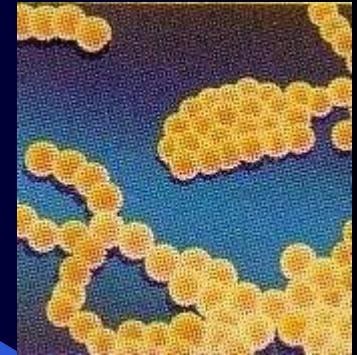
Е.Л.Насонов

ЭТИОЛОГИЯ РЛ

Streptococcus pyogenes

Streptococcus haemolyticus

Штаммы M1, M3, M5, M18, M24



ПАТОГЕНЕЗ РЛ

1. Токсическое повреждение миокарда БГСА-ферментами (АСЛ-О, АСГ, АСК, ДНКаза В)
2. «Феномен молекулярной мимикрии»: М-протеин клеточной мембраны БГСА генетически сходен с гликопротеидами клапанов сердца и соединительнотканых структур
3. Нарушение иммунного ответа на АГ стрептококка

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

В России заболеваемость ревматизмом среди детей - 1,8-3,2 случая на 1000 детского населения, при эпидемиологических исследованиях - 1,3-2,8%, у женщин (15-19 лет) - до 3,7%.

Уровень заболеваемости подростков (по первично выявленным больным) в 2,2 раза выше, чем у взрослых, и более чем в 4 раза выше, чем у детей (от 0,05-0,17‰ до 14,7‰).

Взрослые 3 на 1000

Патоморфология

Фазы:

- 1) мукоидное набухание; 2) фибриноидно набухание;
- 3) гранулематоз; 4) склероз и гиалиноз.

1-я фаза: повышение активности муколитических ферментов.

2-я фаза: дезорганизация соединительной ткани, мукоидное набухание, фибриноидный некроз. (изменения необратимы).

3-я фаза: формируются Ашофф-Талалаевские гранулемы

4-я фаза эволюция гранулемы в склероз или фибриноида в гиалиноз (первичный склероз) = образование рубца.

Ашофф-Талалаевские гранулемы (располагаются периваскулярно, реакция на распад соединительной ткани, цикл развития 3—4 мес).

Гранулемы располагаются в соединительной ткани, интерстиции миокарда (преимущественно ЛЖ), сосочковых мышц, МПП, эндокарде и адвентиции сосудов.

Ревматическая гранулема - специфический морфологический признак ревмокардита (обнаруживаются реже).

Клинические варианты:

- Острая ревматическая лихорадка
- Повторная ревматическая лихорадка

Исход

- Выздоровление
- Хроническая ревматическая болезнь сердца:
 - - без порока сердца***
 - - порок сердца****

Клинические проявления РЛ

Основные

- ❖ Кардит
- ❖ Артрит
- ❖ Хорея
- ❖ Кольцевидная эритема
- ❖ Ревматические узелки

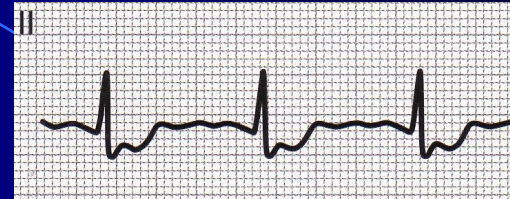
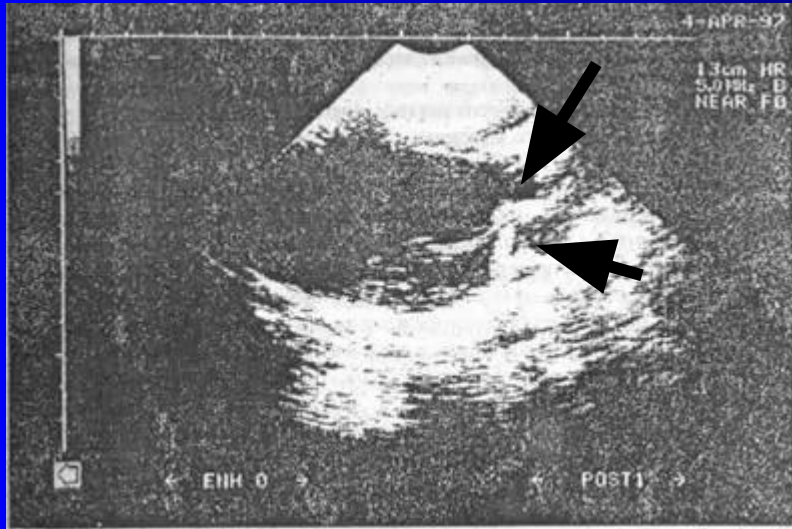
Дополнительные

- Лихорадка
- Артралгии
- Абдоминальный синдром
- Серозиты

СТАДИЯ СН

1940 г А. А. Кисель: 5 признаков ревматизма (узелки, кольцевая эритема, хорея, летучий полиартрит, кардит)
1944 Jones F.D (большие) критерии ревматизма.

С-дром Поражения сердца



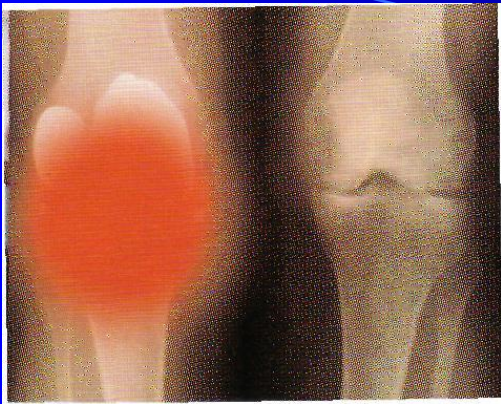
Эндокардит
Миокардит
Перикардит

Д-эхоКГ критерии митрального вальвулита:

- краевое булавовидное утолщение передней М створки;
- увеличение амплитуды открытия передней М створки;
- преходящий куполообразный изгиб передней М створки;
- деформация систолического фрагмента МК;
- гипокинезия задней М створки.

Клинические синдромы поражения сердца:

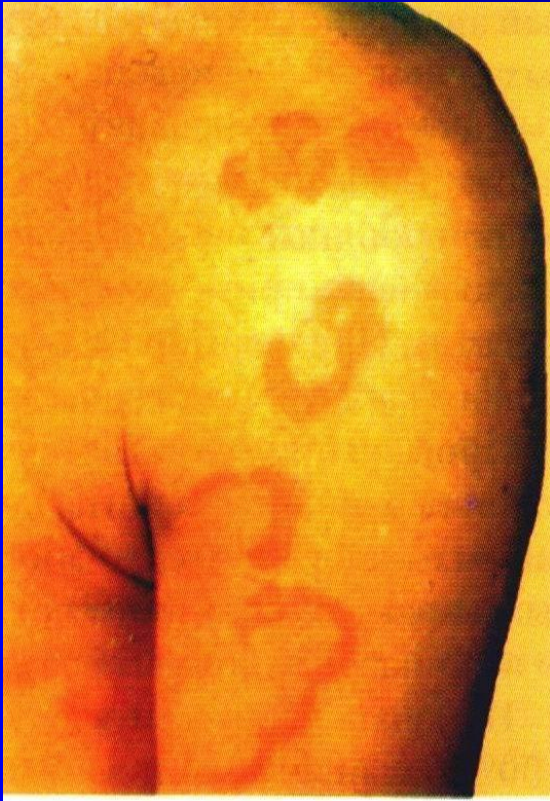
- С-дром клапанных пороков сердца (ПМК)
- С-дром поражения миокарда (нарушения ритма и проводимости, боли)
- С-дром сердечной недостаточности
- С-дром поражения перикарда



Поражение суставов

- Крупные суставы;
- «Летучий» характер поражения;
- Признаки воспаления (боль, гиперемия, нарушение функции, отечность, повышение температуры);
- Отсутствие деформаций;

Поражение кожи

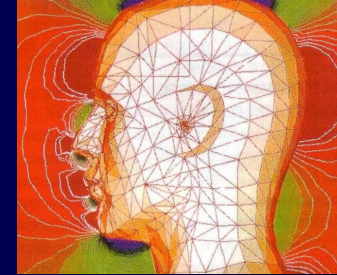


Кольцевидная эритема

Ревматические узелки



ПОРАЖЕНИЕ ЦНС



Малая хорея (10-15%) – чаще ОРЛ, дети (6-15 лет)

Диагностика малой хореи «пентада» :

- хореический гиперкинез (лицо, шея, конечности, туловище);
- мышечная дистония с гипотонией до дряблости мышц, имитирующей параличи;
- статокординационные нарушения;
- явления сосудистой дистонии;
- психопатологические явления.

Длительность МХ 2-3 месяца (возможно волнообразное течение).

Редкие поражения НС (менингоэнцефалит, ревматическая энцефалопатия).

ЦНС только при наличии других четких проявлений РЛ

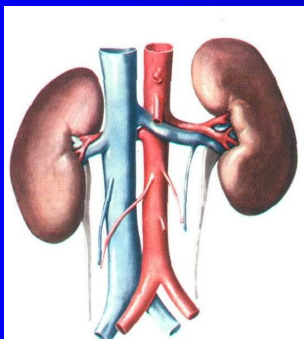
ДРУГИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



Плеврит

Перитонит

Тиреоидит



Нефрит

Гепатит

поражения глаз: иридоциклит

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Инфекционный эндокардит
- Неревматический миокардит
- Идиопатический ПМК
- Эндокардит Либмана-Сакса (при СКВ)
- Постстрептококковый реактивный артрит
- Клещевая мигрирующая эритема (Лайм Борелиоз)

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

- Эрадикация БГСА
- Подавление активности воспаления
- Предупреждение формирования порока сердца
- Коррекция ХСН, нарушений ритма

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

- Режим: постельный 2-3 нед
- Диета: вит., белки, ограничить соль, жидкость
- ФТЛ не показано.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОРЛ = ЛЕЧЕНИЕ ТОНЗИЛЛИТА

- **Бета-лактамные антибиотики:**

- Амоксициллин внутрь 0,5 (0,25) x 3 p 10 дней

- ☒ Феноксиметилпенициллин 0,5 (0,125/0,25) x 3p

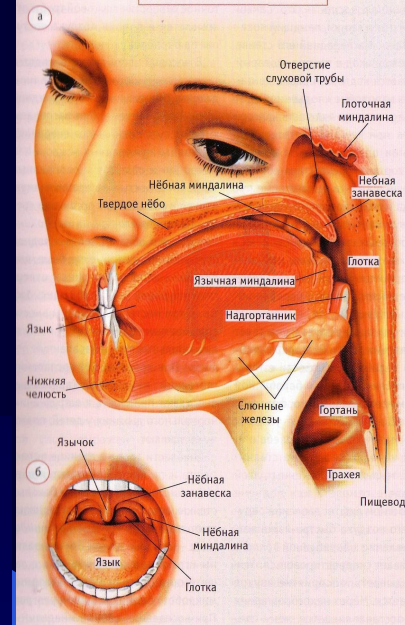
- **Защищенные пенициллины:**

- ☒ Амоксициллин/клавуланат 375мг; 625 мг; 1 г.

- **При непереносимости :**

- ☒ макролиды,

- ☒ фторхинолоны (28 дней)



ЛЕЧЕНИЕ ОРЛ (Первичная РЛ)

- Антибактериальная терапия
(бензилпенициллин 10 дней по 500т-1млн х 4р /с
в/м (дети: 100-150т х4 р/с).
 - Затем бензатин-бензилпенициллин
(экстенциллин, ретарпен) : взрослые и дети
старше 12 лет – 2,4 млн ЕД, дети > 27 кг – 1,2
млн/ЕД, дети < 27 кг – 600тЕД
Глубоко в/м 1 раз в 3 недели
 - Длительность:
 - без кардита – 3года/до 18 лет;
 - излеченный кардит без порока – 5 лет/ 25 лет;
- Порок сердца /оперированный – пожизненно!!!**

ЛЕЧЕНИЕ ОРЛ (ПРЛ) / (2)

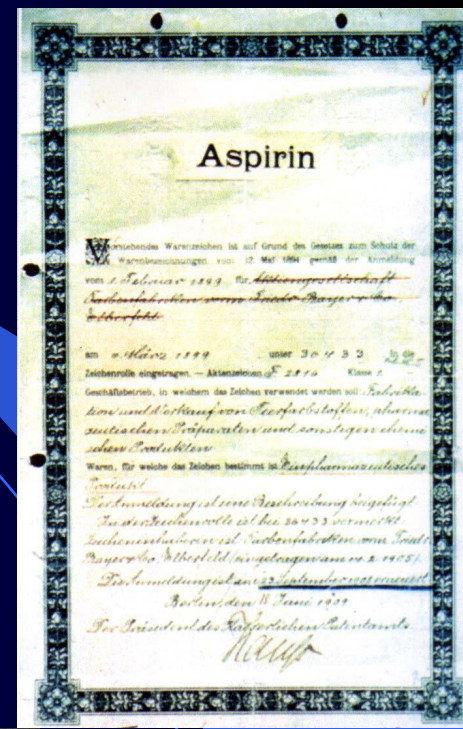


- НПВС (аспирин 3,0гр?)
= НПВС ЦОГ2сел.
- Аминохинолиновые препараты
(делагил, плаквенил)
- КГС
- Лечение ХСН





Фридрих Байер
(1825-1880)

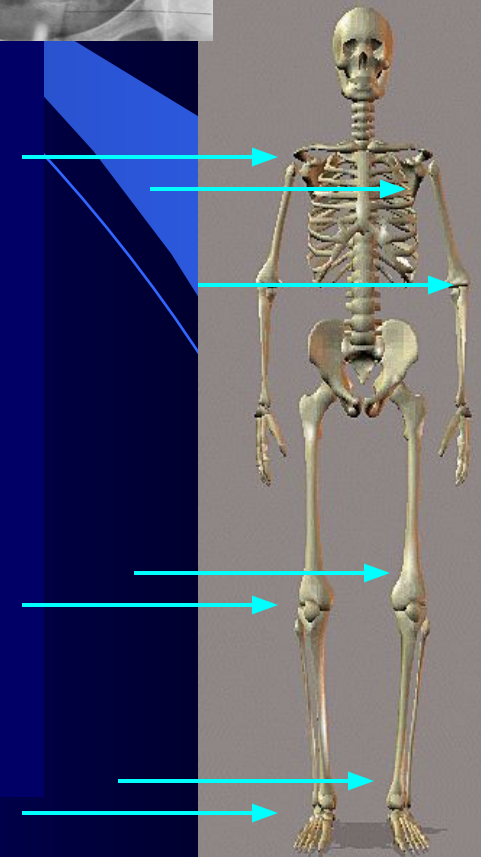
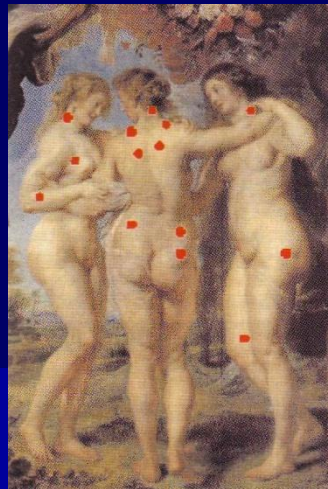


Риск развития побочных реакций при приеме НПВП

Препарат	Агранулоцитоз	Анафилаксия	ЖКТ-кровотечение
Метамизол	16,0	3,6	1,6
Парацетамол	1,2	1,9	1,1
Ацетилсалициловая кислота	2,0	3,6	3,7
Диклофенак	1,0	6,5	4,2
Индометацин	6,6	-	7,2

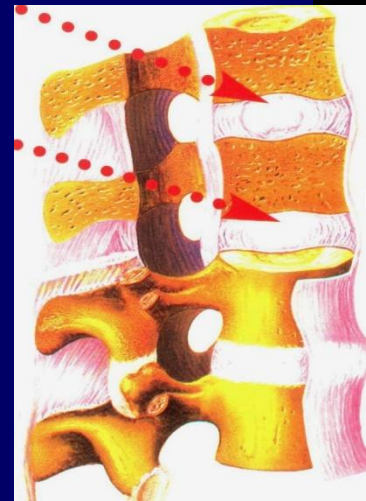
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

- РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА
- РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ
- КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ АРТРИТЫ
- РЕАКТИВНЫЕ АРТРИТЫ
- АРТРИТЫ ПРИ ДБСТ
- АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ
- ОСТЕОАРТРИТ
- МИОЗИТЫ
- ТЕНДОВАГИНИТЫ
- ТРАВМЫ
- Low Back Pain
- ЛИХОРАДКА

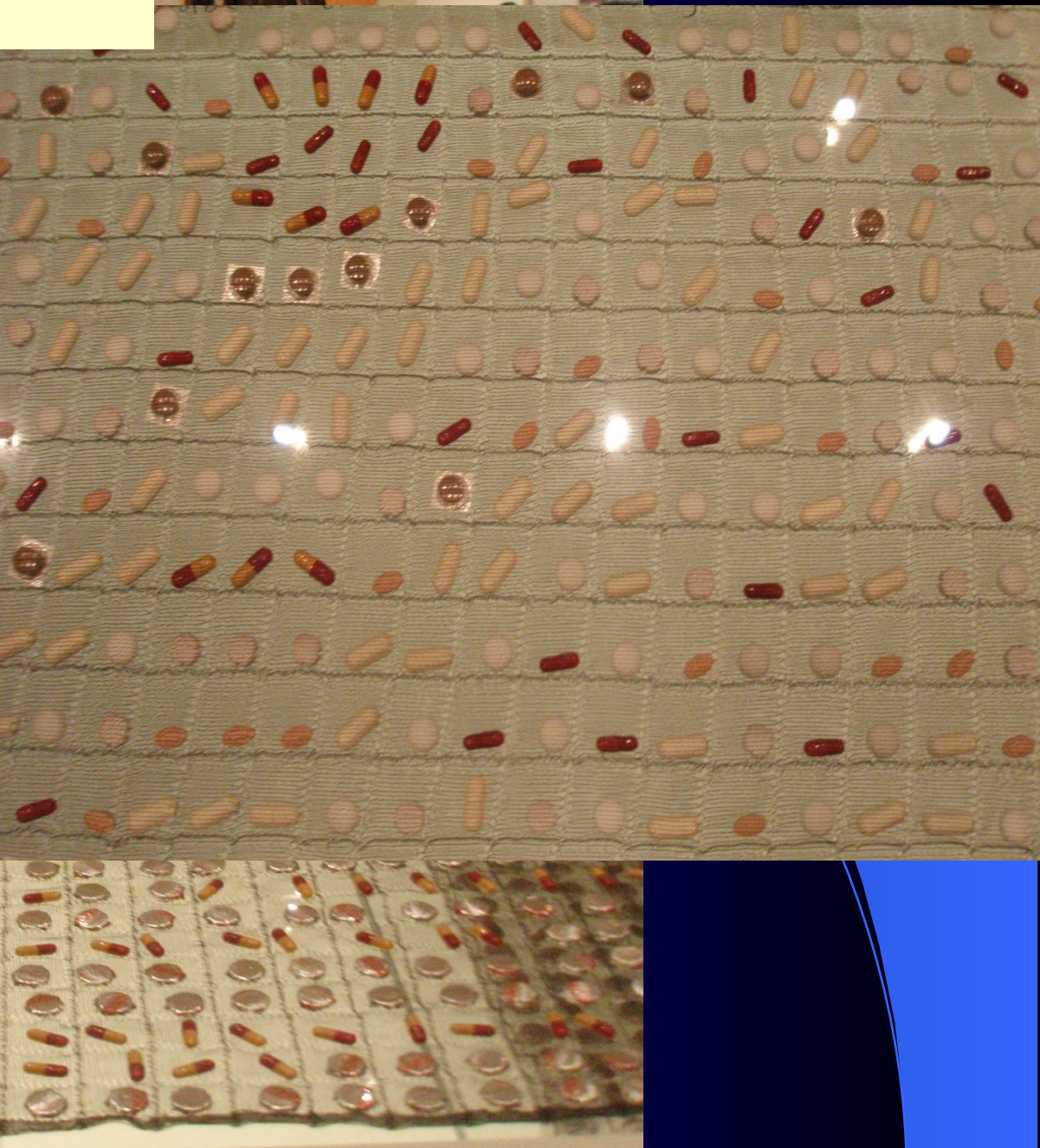


ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

- НЕВРАЛГИЯ, РАДИКУЛИТ, ИШИАС, ЛЮМБАГО
- ПОЧЕЧНАЯ / ПЕЧЕНОЧНАЯ КОЛИКА
- ХРОНИЧЕСКИЕ И ОСТРЫЕ БОЛИ (головная, зубная, послеоперационная)
- МИГРЕНЬ
- ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ (АФС)
- ДИСМЕНОРЕЯ
- ПЕДИАТРИЯ (закрытие ductus arteriosus)
- ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ВОСПАЛЕНИЯ
- ? ПРОФИЛАКТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ и болезни АЛЬЦГЕЙМЕРА ?

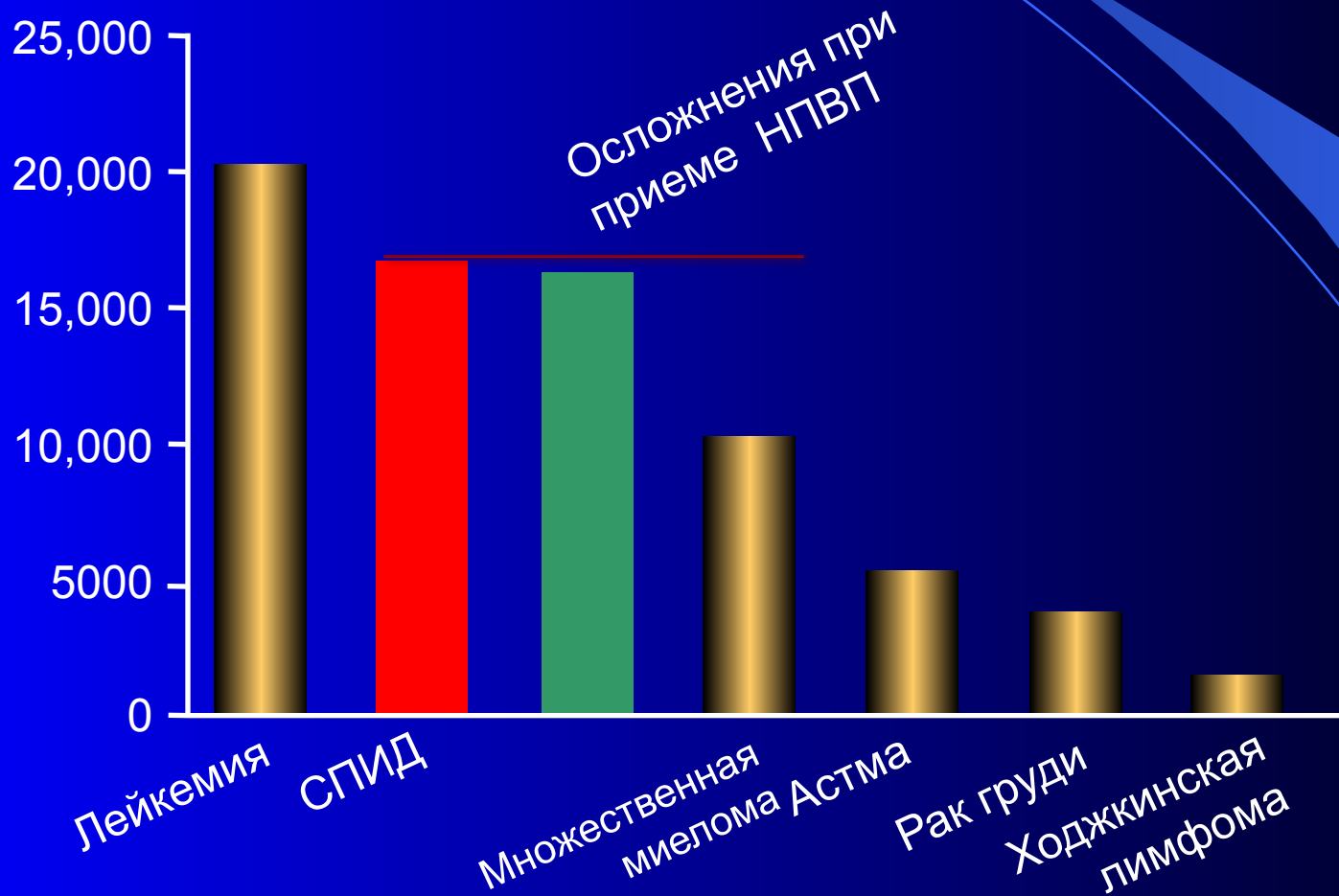


Британский Национальный музей – «надгробие фармакопеи»



НПВП-ассоциированная смерть: «тихая эпидемия»

Число смертей†



†1997 данные смертности в США

Wolfe et al 1999

ФАРМАКОДИНАМИКА НПВС

Повреждающие факторы



Увеличение выброса фосфолипидов

Фосфолипаза A₂

Арахидоновая кислота

5,15-ЛОГ

Циклооксигеназа-I

Циклооксигеназа-II

(индуцибельная, COX-2, серин₅₁₆)

Лейкотриены

ПгD2 ПгI2 ТрA2

ПгE1-2 ПгF2α

(тонус бронхов, иммунитет)

(ЖКТ, гемостаз, тонус бронхов и матки, выведение натрия и воды)

(воспаление, боль, ↑ t)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АСПИРИНА И КЛОПИДОГРЕЛЯ

Плавикс

Аспирин

P2Y₁₂

АДФ

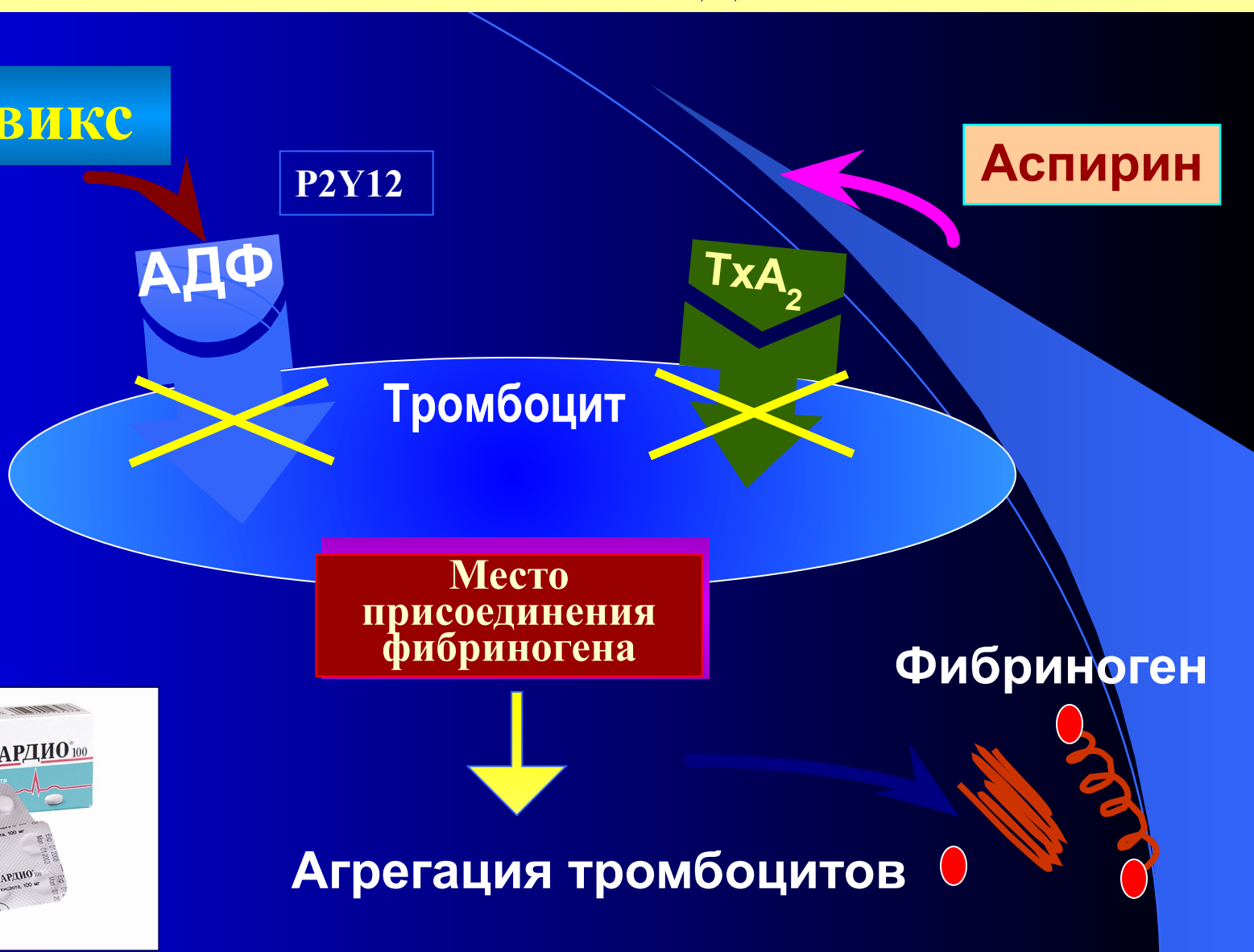
ТхА₂

Тромбоцит

Место присоединения фибриногена

Фибриноген

Агрегация тромбоцитов



синдром Николау

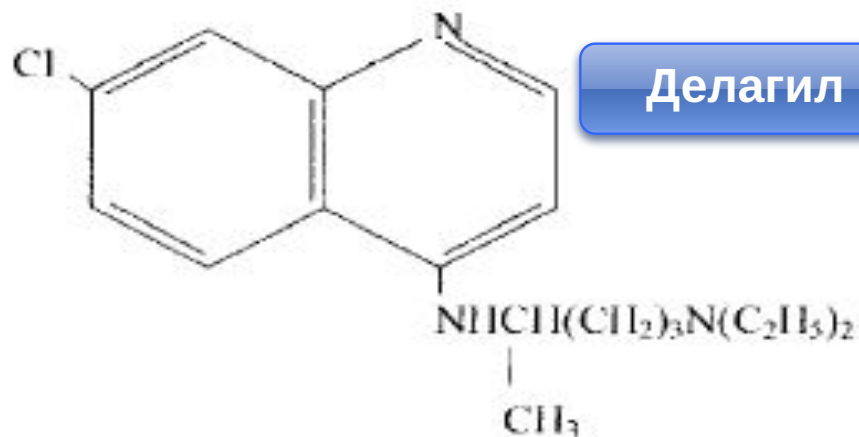


Антималарийные (аминохинолиновые препараты)



- Впервые получены из коры произрастающего в Перу хинного дерева (в средние века использовались в качестве жаропонижающего средства)
- **1820 г.** - Выделение активных компонентов (хинина и цинхонина)
- **1894 г.** - Впервые отмечен благоприятный клинический эффект хинина при красной волчанке (*J.S.Payne*)
- **1940 г.** - Синтез делагила
- **1955 г.** - Синтез плаквенила (эффективность при СКВ подтверждена в трех исследованиях 1955-1957 гг.)
- Быстро абсорбируются в желудочно-кишечном тракте
- Пик концентрации в крови наступает **через 8 часов**
- Скорость развития эффекта от **14-60 дней**
- Максимальные концентрации – почки, костный мозг, селезенка, легкие, надпочечники, печень, меланин-содержащие клетки (кожа, сетчатка глаза)

Химические структуры аминохинолиновых препаратов



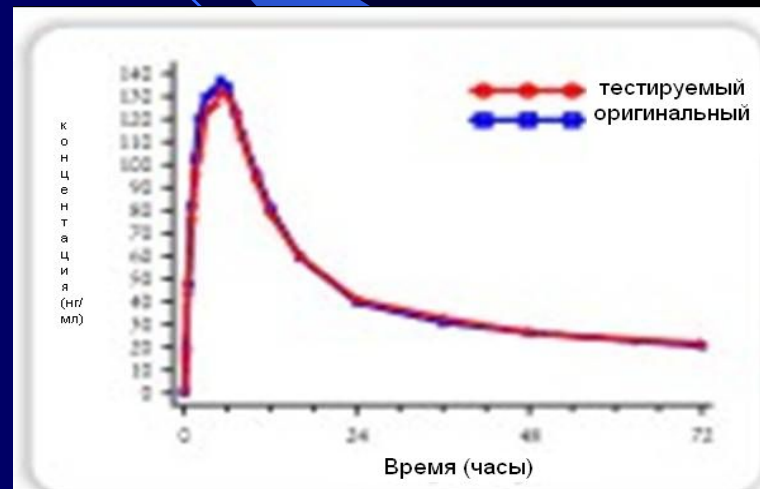
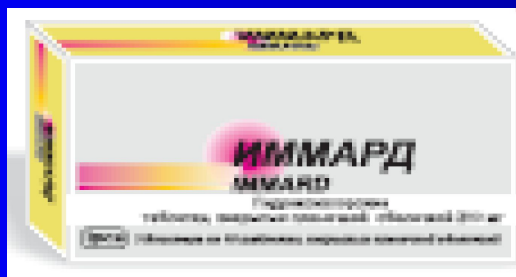
Эффекты антималарийных препаратов

Противовоспалительный
Иммуномодулирующий
Фотопротективный
Антиоксидантный
Антимикробный
Антипролиферативный
Антиагрегантный
Гиполипидемический
Гипогликемический
Анальгетический

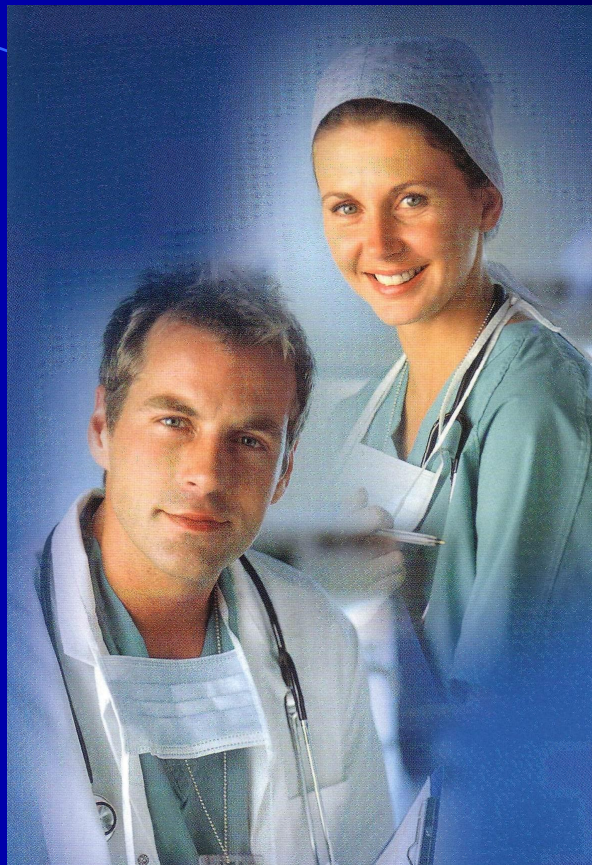
Иммард



- Первый месяц - 400 мг – 600 мг в день, затем - 200 мг в день



РЛ, СКВ, РА, фотосенсибилизация



Будьте здоровы!