

РЕВМАТИЗМ

(ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА)

История вопроса

Впервые сведения о ревматизме появились еще в трудах Гиппократов. Sydenham (1624-1668) описал хорею, но не связал её с ревматической лихорадкой.

В 1812 г. Уэллс связал ревматический артрит и кардит и описал подкожные узелки.

В 1835 г. Буйо и Сокольский дали подробное клиническое описание болезни. Лассег: "Ревматизм лижет суставы, но кусает сердце".

Боткин показал, что ревматизм - поливисцеральное заболевание, при котором поражаются многие органы - почки, кожа, нервная система, печень, легкие.

В 1865 г. морфолог Ашофф впервые обнаружил и описал специфический морфологический субстрат ревматизма - своеобразную клеточную гранулему. В 1929 г. Талаев показал, что ревматическая гранулема Ашоффа - только одна из стадий.

В 1944 г. Джонс предложил критерии диагностики острого Р.

В начале XX века все заболевания суставов рассматривались, как ревматизм.

В 1942 г. Клемперер выдвинул понятие о коллагеновых болезнях (коллагенозах) и отнес к ним ревматизм.

В 60-х гг. 20 века термин коллагенозы заменен на термин ревматические болезни.

Что такое ревматизм?

РЕВМАТИЗМ – постинфекционное осложнение фарингита, вызванного бета-гемолитическим стрептококком группы А у лиц молодого возраста (7-15 лет);

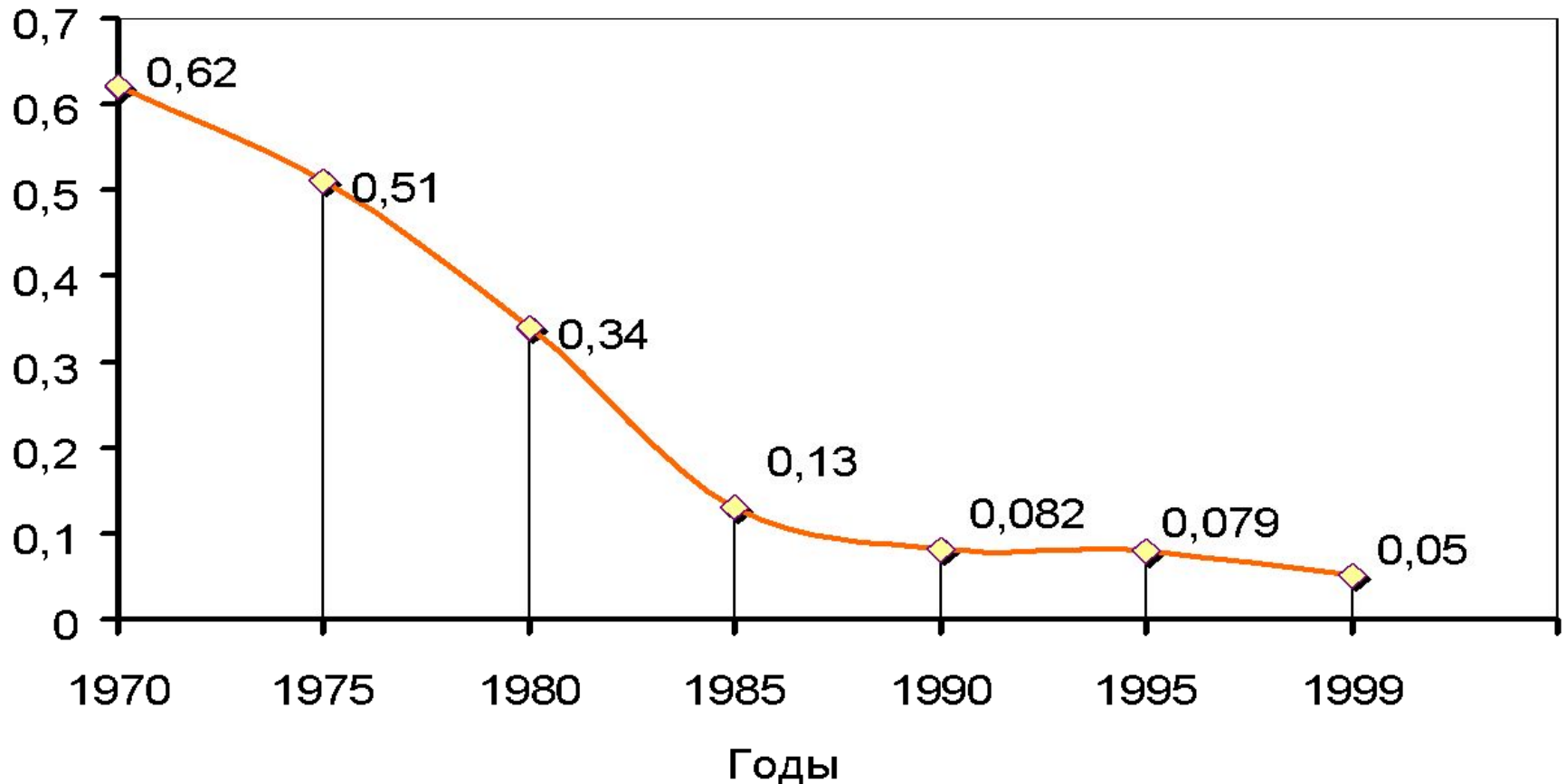
РЕВМАТИЗМ - системное заболевание соединительной ткани с поражением всех ее элементов, преимущественно основного вещества;

РЕВМАТИЗМ – следствие аутоиммунного ответа, направленного против компонентов соединительной ткани человека, имеющих антигенное сходство с компонентами стрептококка.

Распространенность.

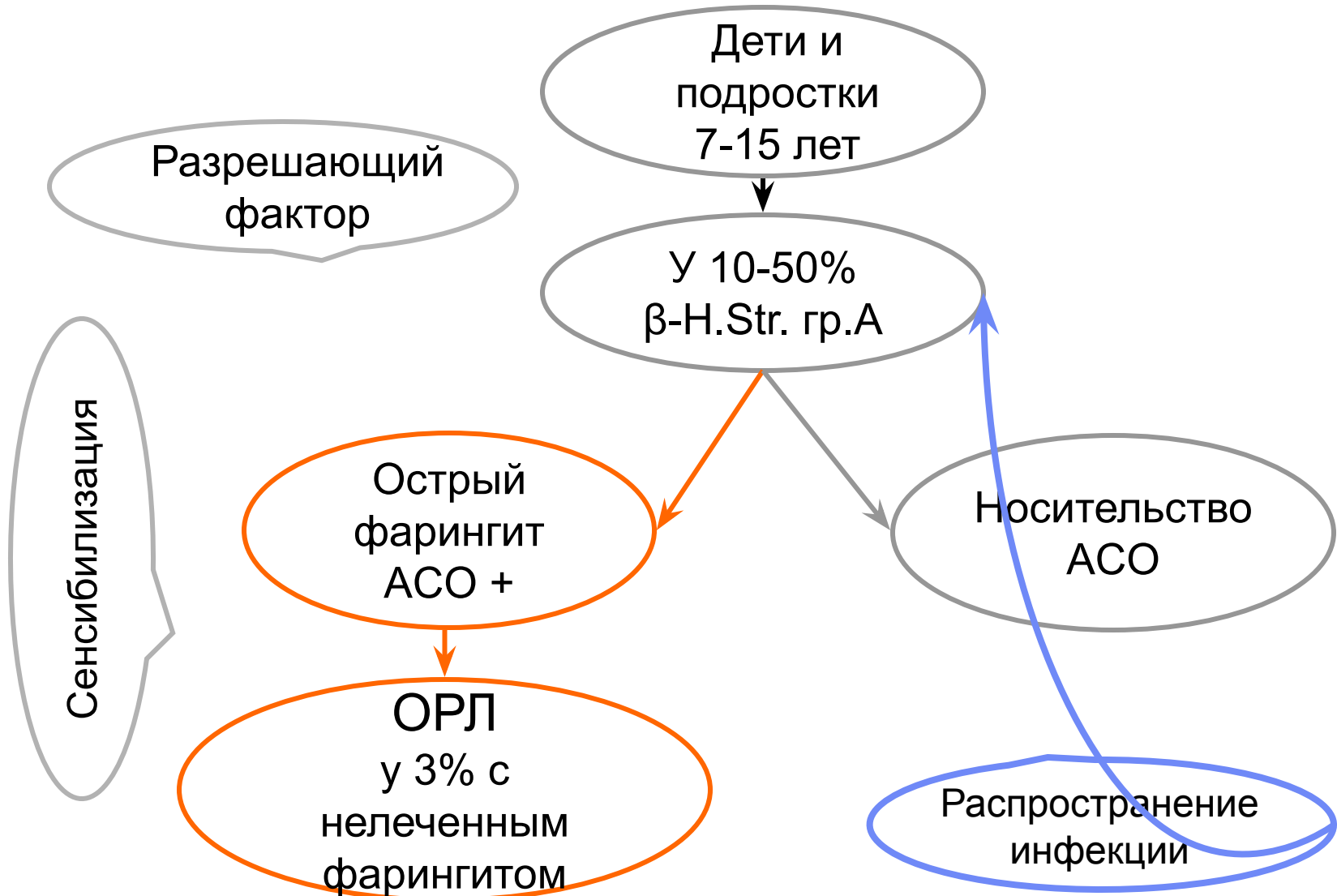
В 40-е годы на Р приходилось > 50% всех случаев заболевания сердца у детей. За последние 100 лет заболеваемость Р в развитых странах снизилась в 100-200 раз (с 5-10 до 0.05 на 1000 населения в США и до 0.17 на 1000 в России).

Первичная заболеваемость острой ревматической лихорадкой за последние 30 лет (на 1000 населения)



Эпидемиология.

ОРЛ тесно связана со стрептококковым фарингитом (реже скарлатиной), но не со стрептококковыми поражениями кожи (рожа, импетиго).



Частота носительства β -гемолитического стрептококка группы А в различных странах, ВОЗ, 1972 г.

Страна	Частота носительства β -гемолитических стрептококков , %	В том числе группы А, %
Чехословакия	11,6-19,3	54
Египет	50	30
Индия	49	14
Кувейт	47	22
Либерия	49	20
Нидерланды	51	61
Нигерия	8	21
США	11-28	63

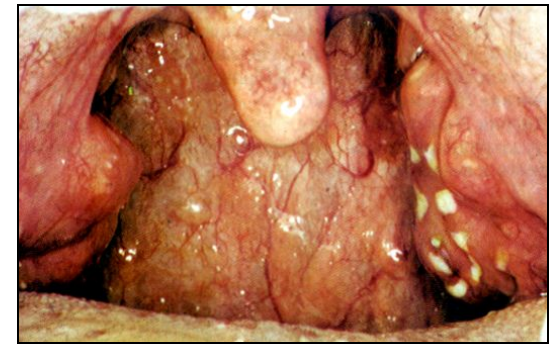
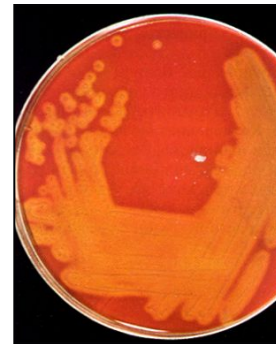
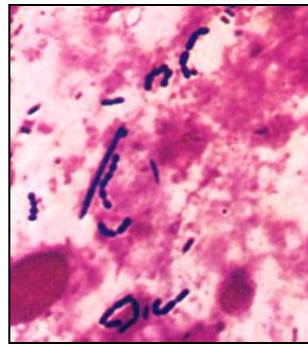
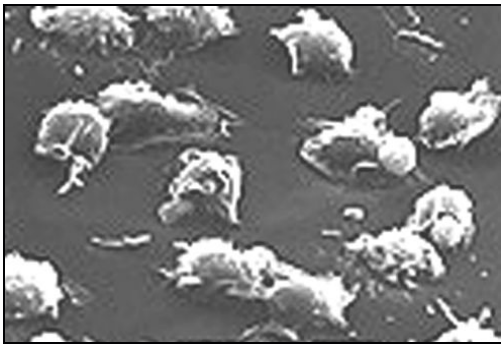
Эпидемиология.

Идентична таковой для стрептококковой инфекции респираторного тракта

- наиболее часто ОРЛ встречается в детском возрасте (пик на возраст 5-15 лет), случаи возникновения до 5 и после 25 лет крайне редки.
- заболеваемость Р носит спорадический или эпидемический характер в соответствии с заболеваемостью фарингитом.
- отмечается сезонность заболеваемости (зимний период).
- ревматизм социальная болезнь.

Заболеваемость зависит от неудовлетворительных жилищных условий (скученности) и недостаточного и несвоевременного лечение стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей. Однако, в 80-е годы в США (Tennessee, 1960; Utah, Ohio и Pennsylvania, 1980) отмечались вспышки Р, причем среди белых детей в обеспеченных семьях, что подтверждает потенциальную социальную опасность Р.

- частота не зависит от пола, хорея чаще встречается у девочек



Классификация стрептококков

По типу гемолиза выделяют:

α -гемолитические, β -гемолитические и γ -негемолитические



По антигенным свойствам выделяют группы A, B, C, G (Lancefield)



Группа A (по групповому полисахаридному антигену **A**)

Наиболее патогенен **Str. pyogenes**. Вырабатывает стрептолизины S и O. Вызывает фарингит, скарлатину, рожу, импетиго и сепсис. Сенсибилизация может вызвать Р, острый гломерулонефрит и узловатую эритему



M-протеин – антиген клеточной мембраны Str. группы A

M-протеин - фактор вирулентности и резистентности к фагоцитозу

По типам M-протеина идентифицировано более 90 серотипов Str. группы A

Серотипы 3,5,18,19,24 ассоциированы с ОРА

Три представления об участии стрептококка в патогенезе Р:

1. Прямое инфекционное действие
2. Токсическое действие внеклеточных продуктов стрептококка (стрептолизина О и др.) на ткани организма
3. **Аутоиммунное поражение сердца:**
 - выявление антигенной мимикрии между групповым полисахаридным антигеном А стрептококка и гликопротеидами сердечных клапанов человека, а также М-протеином стрептококка и сарколеммой и др. клеточными структурами кардиомиоцита.
 - в сыворотке больных Р были обнаружены антитела к сердечной мышце, а также к полисахариду стрептококка.

Патогенез ОРЛ

S. pyogenes вырабатывает следующие виды экзотоксинов:

- **Стрептолизин O**: повреждает клетки, связываясь с холестерином в мембранах; обладает кардиотоксическим действием у многих животных, возможно, и у человека; мощный антиген (выработка антител).
- **Стрептолизин S**: обладает гемолитической активностью, механизм его действия неизвестен; не обладает антигенными свойствами.
- **Дезоксирибонуклеаза, стрептокиназа, гиалуронидаза**: возможно, способствуют распространению инфекции в тканях.
- **Эритрогенный (пиогенный) токсин**: его вырабатывают лишь некоторые штаммы; обладает антигенными свойствами.

Генетические факторы

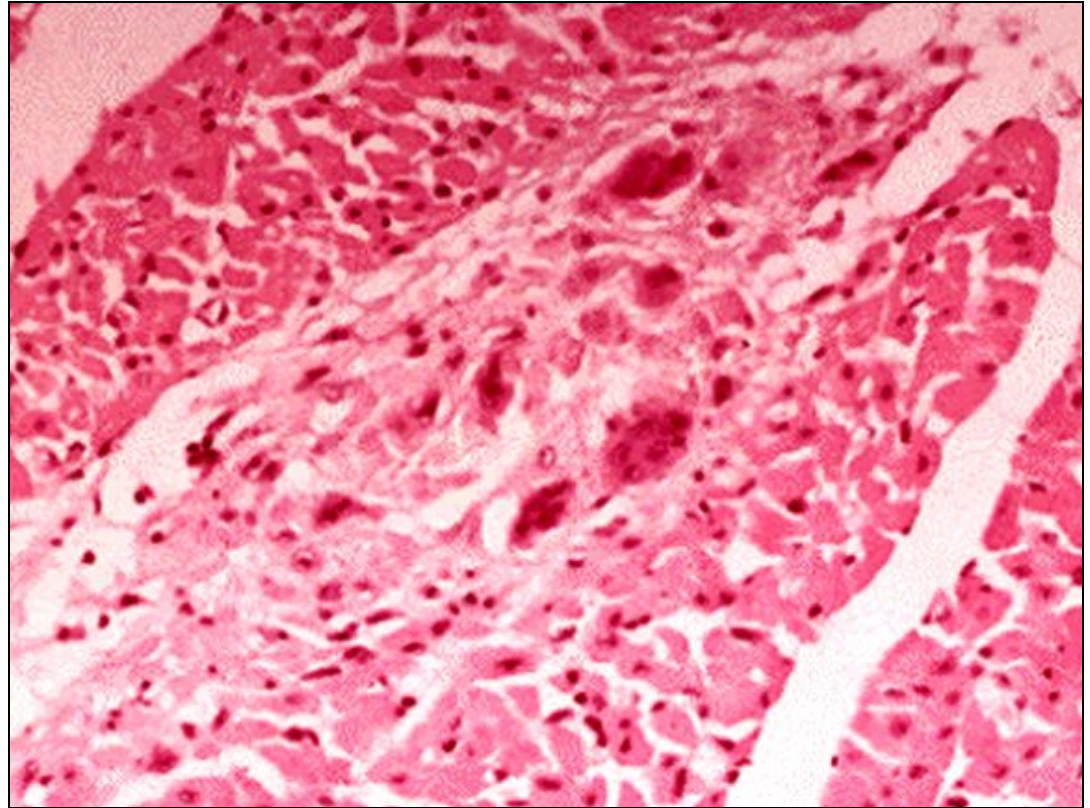
Ряд факторов указывает на наличие восприимчивости к Р:

- не существует экспериментальной модели Р на животных
- дети раннего возраста (до 5 лет) не болеют Р
- Р развивается только у 3% больных стрептококковой ангиной
- носители стрептококка не подвергается риску развития Р
- гомозиготные близнецы имеют большую конкордантность по Р

В настоящее время маркеры генетической предрасположенности к Р, включая систему HLA, не известны. Предположительно маркером измененного иммунного ответа на пока неизвестный стрептококковый антиген может являться аллоантиген В-лимфоцитов.

Морфология.

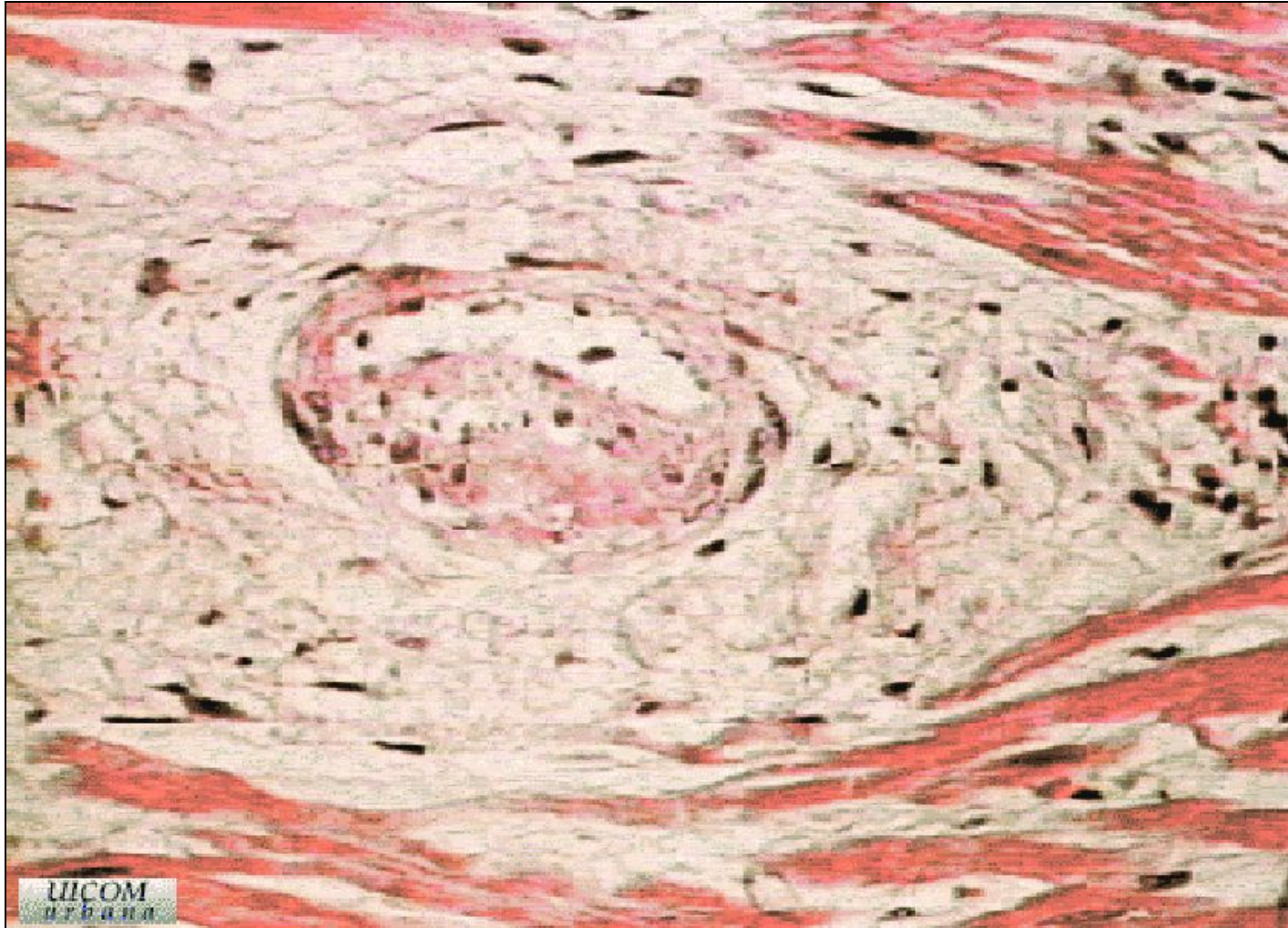
Периваскулярный гранулематоз и васкулит. Гистологически – деструкция коллагена и образование гранул в тканях сердца при ревматической болезни и никогда при остром Р.



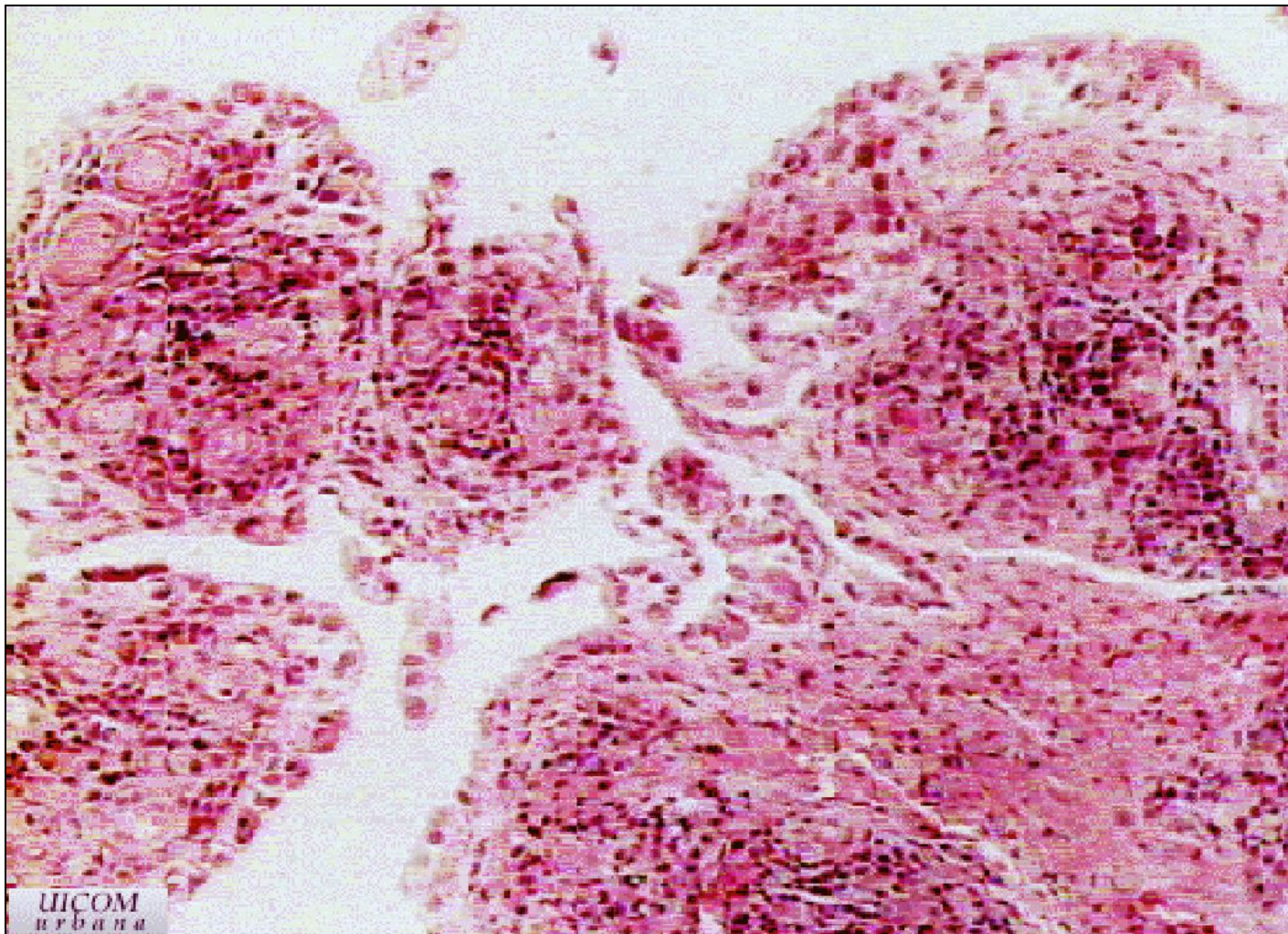
Ревматическая гранулема

- а. Воспалительный инфильтрат (макрофаги, лимфоциты, плазмациты, гигантские клетки Ашоффа;
- б. Фибриноидный некроз в центре гранулемы

Коронарит



Синовиит



Клиническая классификация Р.

1. **Активный Р** - встречается крайне редко.

- **первичная ревматическая атака или острая ревматическая лихорадка (0.05 на 1000)**

Течение может быть острым - 1-3 мес. (90%)

или подострым - 6 мес. и более (5%)

- **рецидив**

Часто возникает после первичной атаки, если она включала кардит. Рецидив практически не возникает позже 5 лет после первой атаки и у лиц старше 25 лет.

Непрерывно-рецидивирующее течение Р в настоящее время практически не встречается.

2. **Неактивный Р – ревматическая болезнь сердца (0.6 на 1000).**

Рецидив

- После первичной ревматической атаки имеется высокий риск рецидива
- Высокая степень риска рецидива сохраняется в течение 5 лет после первичной ревматической атаки
- Чем меньше возраст во время развития первичной ревматической атаки, тем больше риск рецидива
- В основном клиника рецидива и первичной ревматической атаки совпадают, но риск развития кардита и тяжесть поражения клапанов увеличиваются

Ревматическая болезнь сердца

Ревматическая болезнь сердца - органические поражения клапанов после острого Р.

Ревматическая болезнь при отсутствии ревматической лихорадки в анамнезе – основное проявление Р в настоящее время, т.е можно говорить о латентном течении Р.

Критерии ревматической болезни сердца:

1. Клапанный порок + ревматический анамнез
2. Митральный стеноз, независимо от наличия ревматического анамнеза при исключении врожденного характера порока.

Два варианта развития ОРЛ:

1. Острое внезапное начало через 2-6 недель после фарингита по типу полиартрита с лихорадкой и интоксикацией, чаще у подростков и взрослых.
2. Постепенное субклиническое развитие кардита, чаще у детей.

Патогенез ОРЛ

S. pyogenes «прилипает» к эпителиальным клеткам ВДП



Выделение эндотоксинов



Инкубационный период 2-4 дня



Острый фарингит в течение 3-5 дней (боли в горле, лихорадка, головная боль, слабость, лейкоцитоз)



Имеется генетическая предрасположенность



Выработка перекрестных антител к антигенам *Str.* и сердца



Аутоагрессия

КРИТЕРИИ ДЖОНСА, пересмотренные американской Ассоциацией кардиологов в 1992г.

Большие критерии

1. Кардит
2. Мигрирующий полиартрит
3. Хорея Сиденгама
4. Подкожные узелки
5. Кольцевидная эритема

Малые критерии

1. Клинические:
 - лихорадка, артралгия
2. Лабораторные:
 - реактанты острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ, сиаловые к-ты, лейкоцитоз)
 - удлинение интервала PQ

Необходимы 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых критерия

+

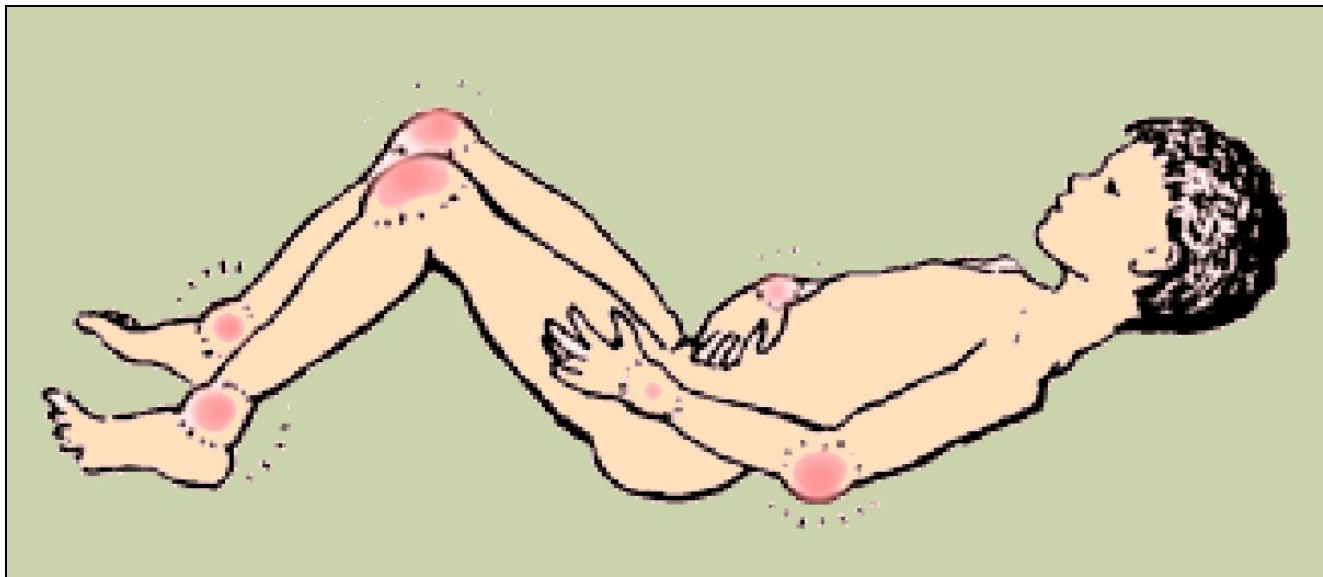
Доказательства недавно перенесенной стрептококковой инфекции:

- повышенный титр антистрептококковых антител, АСЛ-О
- высеивание из зева стрептококков группы А
- недавно перенесенная скарлатина

Критерии Джонса - исключения:

1. Хорея может быть единственным доказательством острого Р, т.к. может возникнуть после нормализации титра ASO.
2. Латентный кардит может быть единственным доказательством острого Р при позднем обращении больных, когда доказательство перенесенной Str. инфекции уже невозможно.
3. Рецидив Р у больных с ревматической болезнью сердца может быть поставлен на основании только одного большого или нескольких малых критериев (t, артралгия, СОЭ, СРБ) в сочетании с доказательством перенесенной Str. инфекции. Исключить инфекционный эндокардит.

Ревматический артрит



Критерии артрита:

1. Быстрое начало (12-24 час.)
2. Боль не соответствует объективным данным
3. Быстрое распространение с одного сустава на другой ("летучесть").
4. Симметричный олигоартрит (реже – моноартрит) крупных парных суставов (коленных, голеностопных, реже – локтевых, плечевых, лучезапястных).
5. Эффект от аспирина.
6. Полное выздоровление с отсутствием остаточных изменений.

КАРДИТ

Критерии кардита:

1. Шумы – впервые выявленные при остром Р или изменение их характера при рецидиве. Систолический шум митральной недостаточности или диастолический шум аортальной недостаточности. Формирование митрального стеноза характерно для ревматической болезни.
2. Ультразвуковые признаки поражения клапанов
3. Увеличение размеров сердца при R – графии
4. Перикардит – шум трения перикарда или признаки выпота при R-графии или УЗИ.
5. Застойная сердечная недостаточность.

Менее достоверные признаки: изменение силы тонов, удлинение P-Q, аритмии и стойкая синусовая тахикардия.

Хорея Сиденгама

Поражение нервной системы, характеризующееся пентадой симптомов, наблюдающихся в различных сочетаниях:

1. Хореические гиперкинезы
2. Мышечная гипотония
3. Расстройства статики и координации
4. Сосудистая дистония
5. Психоэмоциональные нарушения

Малая хорея (хорея Сиденгама)



Непроизвольные движения головы и пальцев при попытке держать руки прямо перед собой.

Кольцевидная эритема (Erythema marginatum)

Бледно-розовые кольцевидные высыпания диаметром – от нескольких мм до 5-10 см. Преимущественная локализация - на туловище и проксимальных отделах конечностей (но не на лице). Имеет транзиторный, мигрирующий характер, не возвышается над уровнем кожи, не сопровождается зудом или индурацией, бледнеет при надавливании, быстро регрессирует без остаточных явлений. Усиливается при согревании кожи.



Подкожные ревматические узелки

- Редкое проявление ОРЛ
- Округлые плотные малоподвижные безболезненные образования различных размеров (от нескольких мм до 2 см)
- Локализация - на разгибательной поверхности суставов, в области лодыжек, ахилловых сухожилий, остистых отростков позвонков, затылочной области
- Цикл обратного развития - от 2 недель до 1 месяца.
- Количество - от 1 до 12, в среднем 3-4.
- Гистология – гранулемы Ашоффа

NB! Появляются только при наличии ревмокардита, при его отсутствии надо искать другую причину узелков.

Другие клинические проявления

Боль в животе: возникает в начале заболевания и напоминает др. состояния, вызванные микрососудистым воспалением кишечника (острый аппендицит).

Носовые кровотечения: ассоциируются с тяжело и длительно протекающим кардитом.

Лихорадка: выше 39°C в большинстве случаев дебюта ОРЛ. Лихорадка снижается без лечения через неделю после начала, но субферильная лихорадка сохраняется в течение 2-3 недель. Более низкая t у детей с вялотекущим кардитом, при хореи лихорадка может отсутствовать.

Ревматическая пневмония: те же признаки, что у инфекционной пневмонии.

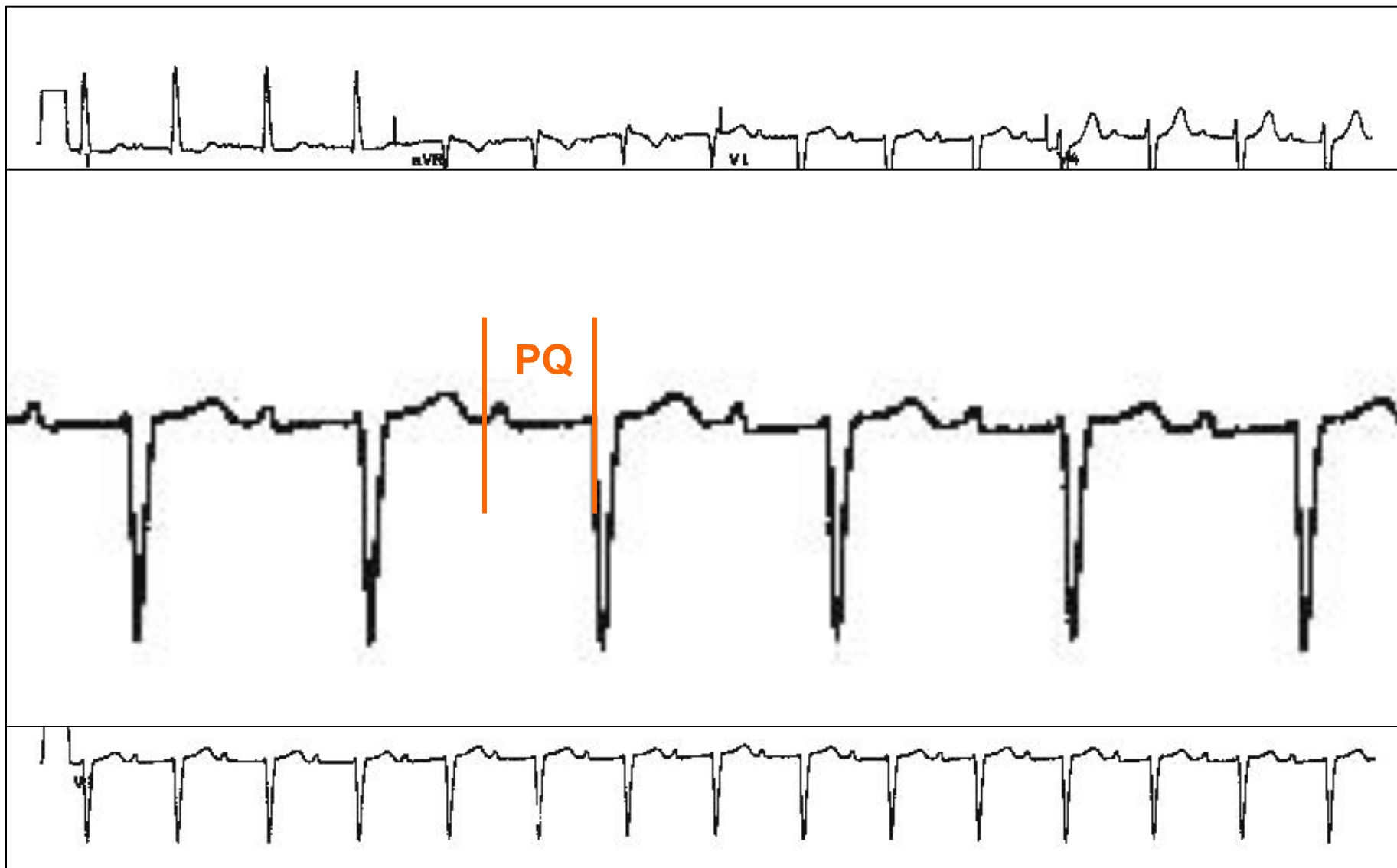
Лабораторные исследования

- Бактериологическое исследование мазка из зева (результаты обычно отрицательны к моменту развития ОРЛ).
- Экспресс-тест на антиген гем.стрептококка группы А. Специфичность 95%, чувствительность только 60-90%.
- Антистрептококковые антитела (в период от 2 до 24 недель от начала инфекции).
К внеклеточным антигенам: АСО (чувствительность 80-85%), анти-ДНК-аза В (чувствительность 90%), антигиалуронидаза, антистрептокиназа.
К внутриклеточным антигенам: антитела к М-протеину.
- Реактанты острой фазы: СРБ, СОЭ.
- Тропониновый тест.
- Экспресс-тест на D8/17: иммунофлуоресцентный метод определения маркеров В-лимфоцитов. Положителен у 90% больных с ОРЛ.

Рентгенография грудной клетки



ЭКГ: синусовая тахикардия , удлинение интервала PQ



Рабочая классификация ревматической лихорадки (АРР, 2003)

Клин. варианты	Основные клин. проявления	Дополнительные клин. проявления	Исход	ХСН
<p>Первичная ОРА</p> <p>Рецидив</p>	<p>1.Кардит (у 40%)</p> <p>2.Артрит (у 75%)</p> <p>3.Хорея (у 5-10%)</p> <p>4.Кольцевидная эритема (у 5%)</p> <p>5.Ревматические узелки (у 10%)</p>	<p>1.Лихорадка</p> <p>2.Артралгии</p> <p>3.Абдоминальный синдром</p> <p>4.Серозиты</p>	<p>1. Выздоровление</p> <p>2. Хроническая ревматическая болезнь сердца:</p> <p><i>а) без порока сердца;</i></p> <p><i>б) с пороком сердца.</i></p>	<p>Стадия: I, IIА, IIБ, III</p> <p>ФК: 0 - IV</p>

Принципы лечения ревматизма.

1. Госпитализация и постельный режим
2. Лечение фарингита
3. Противовоспалительная терапия
4. Лечение сердечной недостаточности по обычной схеме
5. Лечение хореи
6. Вторичная профилактика
7. Профилактика инфекционного эндокардита
8. Хирургическое лечение клапанного порока

Лечение стрептококкового фарингита

Антибактериальная терапия, начатая в течение 9 дней после развития фарингита, предупреждает ОРЛ.

Препарат выбора:

Феноксиметилпенициллин (оспен) – по 250 мг х 4р/д, перорально в течение 10 дней **или**

Бензатин бензилпенициллин (бициллин-5, экстенциллин – 1.2 млн. ЕД в/м однократно.

При аллергии к пенициллинам:

Эритромицин 250 мг х 4р/день 10 дней или цефалоспорины 1-ого поколения 10 дней или азитромицин 5 дней или кларитромицин 10 дней.

Не использовать тетрациклины и сульфаниламиды.

Противовоспалительная терапия

Аспирин – 2-4 г/день в течение 4-6 недель с последующим постепенным снижением дозы в течение 2 недель до полной отмены. Эффект при артрите и лихорадке наступает через 12 часов!

Напроксен 0,5 – 1,0 г/день при плохой переносимости аспирина

При наличии кардита (кардиомегалия, СН, а-в блок III) к аспирину добавляется

Преднизолон – 60 мг/день в течение 4-6 недель. После постепенной отмены преднизолоном терапия аспирином продолжается ещё 2 недели.

Лечение хореи: диазепам, галоперидол, фенобарбитал

Профилактика ОРЛ.

Курс антибактериальной терапии при ОРЛ является начальным этапом вторичной профилактики рецидивов Р.

Бензатин бензилпенициллин:

бициллин-5 (1.2 млн. ЕД 1 раз в 4 недели),

экстенциллин (1.2 млн. ЕД 1 раз в 3 недели).

Продолжительность вторичной профилактики
противоречива:

Группы риска инфицирования гем. стрептококком (учителя, воспитатели, мед. персонал и др.) – неопределенно долго (до 40 лет?)

Рекомендации American Heart Association.

После ОРЛ без кардита минимум в течение 5 лет или до возраста 21 год

После ОРЛ с кардитом без порока минимум в течение 10 лет или до достижения «зрелого возраста» (?)

После ОРЛ с кардитом с формированием порока минимум в течение 10 лет или до возраста 40 лет.

Пример клинического диагноза

Острая ревматическая лихорадка: хорея. Кардит (митральный вальвулит), ХСН I-ФК 1. Мигрирующий полиартрит.

Повторная ревматическая лихорадка: кардит. Сочетанный митральный порок сердца, ХСН IIA-ФК 2.

Хроническая ревматическая болезнь сердца: комбинированный митрально-аортальный порок сердца, ХСН IIB-ФК 3.

Острая ревматическая лихорадка

