

ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА В XXI ВЕКЕ

ПРОБЛЕМЫ И ПОИСК РЕШЕНИЙ

Проблема острой ревматической лихорадки (ОРЛ) по-прежнему сохраняет свою актуальность. «Глобальное бремя» ОРЛ среди детей 5–14 лет насчитывает 336 тыс. новых случаев ежегодно. Ведущим синдромом ОРЛ является кардит, который определяет тяжесть течения и исход заболевания. Поражение сердца по типу изолированного миокардита при отсутствии вальвулита рассматривается как нехарактерное для ОРЛ. Следует иметь в виду возможность развития постстрептококкового неревматического миокардита. Не менее важной остается проблема неврологических нарушений при ОРЛ, включая синдром PANDAS. Анализ новых (2015) диагностических критериев Джонса показывает, что их применение на территории РФ проблематично вследствие больших межрегиональных различий по частоте ОРЛ. Внесение изменений в существующую Российскую классификацию и номенклатуру ОРЛ представляется преждевременным. Основу качественной первичной профилактики ОРЛ по-прежнему составляет своевременная диагностика и адекватная антимикробная терапия БГСА-тонзиллита/фарингита.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка, хроническая ревматическая болезнь сердца, диагностика, диагностические критерии, А-стрептококковая инфекция глотки, лечение, профилактика.

B.S. BELOV, MD, N.N. KUZMINA, MD, Prof., L.G. MEDYNTSEVA, PhD in medicine

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

ACUTE RHEUMATIC FEVER IN THE XXI CENTURY: PROBLEMS AND SEARCH FOR SOLUTIONS

Acute rheumatic fever (ARF) remains a healthcare challenge. The global burden of ARF in children aged 5–14 years totals 336 thousand of new cases annually. The main symptom of ARF is carditis which determines the severity and outcome of the disease. Heart involvement in the form of isolated myocarditis without valvulitis is not regarded as typical of rheumatic fever. It should be borne in mind that post-streptococcal rheumatic myocarditis may also develop. No less important is the problem of neurological disorders in ARF including PANDAS syndrome. Analysis of the updated (2015) diagnostic Jones criteria showed that their application in Russia is problematic due to large inter-regional differences in the frequency of ARF. Amendments to the existing Russian classification and nomenclature of ARF seem untimely. Adequate primary prevention of rheumatic fever is still based on timely diagnosis and rational antimicrobial therapy of GABHS - tonsillitis/pharyngitis.

Keywords: acute rheumatic fever, chronic rheumatic heart disease, diagnosis, diagnostic criteria, group A streptococcal infection, treatment, prevention.

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) – постинфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), 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), развивающегося у предрасположенных лиц, главным образом молодого возраста (7–15 лет), в связи с аутоиммунным ответом организма на антигены стрептококка и их перекрестной реактивностью со схожими аутоантигенами перечисленных поражаемых тканей человека (феномен молекулярной мимикрии).

Несмотря на существенные успехи, достигнутые в течение второй половины минувшего столетия в лечении и профилактике ОРЛ, в последние годы стало очевидно, что проблема далека от своего завершения и сохраняет актуальность в наши дни. Это заболевание постоянно напоминает о себе новыми вспышками, неожиданными поворотами в статистических показателях, своеобразием

клинических проявлений, которые ставят перед исследователями новые вопросы в решении дифференциально-диагностических задач, требуют иных мотиваций в выборе терапии и профилактики.

Что касается эпидемиологии, то наблюдаемая в последнее время благополучная ситуация с ОРЛ в развитых странах отнюдь не является поводом для почивания на лаврах. Достаточно вспомнить, как невнимание к вопросам диагностики и терапии инфекций глотки, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) и ОРЛ в США, привело к тому, что в этой стране в середине 1980-х гг. был зарегистрирован ряд эпидемических вспышек заболевания. При этом заболеваемость ОРЛ возросла в 5–12 раз более чем в половине штатов. С распадом СССР частота ОРЛ резко увеличилась в ряде бывших союзных республик, достигнув 233 случаев на 100 000 детей в Киргизии [1]. В начале XXI в. тенденция к росту частоты ОРЛ отмечена в Италии и Восточном Средиземноморье.

В развивающихся странах частота ОРЛ по-прежнему остается высокой, преимущественно среди обездоленных слоев населения. Среди коренных жителей Австралии

первичная заболеваемость ОРЛ достигает максимальных значений по сравнению с другими регионами мира – 508 на 100 тыс. населения [2].

«Глобальное бремя» ОРЛ среди детей 5–14 лет насчитывает 336 тыс. новых случаев ежегодно. При экстраполяции на все возрастные категории данный показатель повышается до 471 тыс. в год. Ежегодный прирост числа больных хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) во всем мире колеблется от 15,6 до 19,6 млн пациентов. Общемировая ежегодная летальность от ХРБС составляет 1,5%, достигая максимума в странах Азиатского региона – 3,3% [3].

По данным Госстатчета, в Российской Федерации в 2014 г. первичная заболеваемость ОРЛ составила 1,8 на 100 000 детей в возрасте 0–14 лет и 2,7 на 100 тыс. всего населения. В то же время в Северо-Кавказском федеральном округе (ФО) эти параметры были существенно выше – 12,0 и 8,0 соответственно. Распространенность ХРБС в 2014 г. составила в указанных возрастных категориях 11,8 и 118,4 на 100 тыс. населения соответственно. При этом максимальные значения данных показателей также зарегистрированы в Северо-Кавказском ФО – 93,8 и 200,4 на 100 тыс. населения соответственно. Эти данные не могут не настораживать [4].

Понимание причин широких колебаний частоты ОРЛ и ХРБС внутри сообществ и между регионами является решающим фактором не только для борьбы с современными эпидемиями, но и, что более важно, для предупреждения будущих вспышек заболеваний в популяциях, где в настоящий момент заболеваемость низкая. По всей вероятности, варибельность в частоте ОРЛ и, как следствие, ХРБС может быть обусловлена меняющейся эпидемиологией БГСА-инфекций глотки как в целом, так и преобладанием высоковирулентных («ревматогенных») А-стрептококковых штаммов в частности. В то же время потенциал «ревматогенности» А-стрептококка отнюдь не имеет прямой связи с определенными М-серотипами, что и было продемонстрировано во время недавних вспышек ОРЛ в Африке и Океании.

Представляется необходимым остановиться на широком обсуждаемых клинических аспектах ОРЛ, понимание которых позволяет не только правильно прогнозировать течение болезни, но и формировать рациональную терапевтическую тактику, влияющую на ее исход.

Общепризнано, что кардит является ведущим синдромом ОРЛ, который определяет тяжесть течения и исход заболевания. Основополагающим компонентом кардита считается вальвулит (преимущественно митрального, реже – аортального клапана), клинически проявляющийся органическим сердечным шумом. Поражение сердца по типу изолированного миокардита при отсутствии вальвулита рассматривается как нехарактерное для ОРЛ. Подтверждением этому служат следующие данные.

- Отсутствие нарастания концентрации маркеров поражения миокарда – креатинфосфокиназы (КФК)-МВ-фракции, сердечных тропонинов I и T, а также миоглобина.
- Нормальные показатели систолической функции левого желудочка и сократительной способности миокарда при ЭхоКГ.

- При радионуклидном сканировании сердца с применением технеция и индия не выявлено данных, свидетельствующих о поражении миокарда.

- При эндомикардиальной биопсии наличие миокардита не верифицировано.

- Нормализация размеров сердца и обратное развитие признаков застойной сердечной недостаточности у больных, безуспешно получающих агрессивную противовоспалительную терапию только после протезирования митрального или аортального клапанов.

- Патоморфологические изменения при ревматическом кардите локализуются преимущественно в субэпикардальной, субэндокардиальной областях, а также в периваскулярном интерстиции, практически не затрагивая кардиомиоциты.

- Узлы Ашоффа – Талалаева – иммунопатологический маркер ревматического поражения – содержат лимфоциты, макрофаги и гигантские клетки; при этом в узлах отсутствуют клетки и дериваты миокардиального генеза (актин, миозин, десмин).

По всей вероятности, варибельность в частоте ОРЛ и, как следствие, ХРБС может быть обусловлена меняющейся эпидемиологией БГСА-инфекций глотки как в целом, так и преобладанием высоковирулентных («ревматогенных») А-стрептококковых штаммов в частности

Исходя из вышеизложенного полагают, что развитие застойной сердечной недостаточности при ОРЛ обусловлено острой перегрузкой объемом, возникающей вследствие митральной и/или аортальной регургитации, но не миокардитом как таковым [5].

В этой связи особого внимания заслуживают появившиеся в литературе последних лет описания случаев так называемого неревматического постстрептококкового миокардита, к основным признакам которого относят:

- молодой возраст больных
- предшествующую БГСА/БГСГ-инфекцию глотки
- короткий латентный период (3–5 дней)
- интенсивные кардиалгии (в связи с чем таких больных нередко госпитализируют в блок интенсивной терапии с предположительным диагнозом инфаркта миокарда)
- повышение уровней тропонина I, КФК-МВ-фракции, антистрептолизина-О (АСЛ-О)
- подъем сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ)
- отсутствие признаков клапанной патологии при эхокардиографии (ЭхоКГ)
- результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием, которое позволяет обнаружить воспалительные изменения миокарда (повышение концентрации контраста, связанное с отеком миокарда)
- отсутствие патологии при коронарографии
- хороший ответ на антибактериальную терапию
- благоприятный прогноз.

По мнению абсолютного большинства авторов, вышеуказанная симптоматика не является каким-либо субти-

пом ОРЛ, а, напротив, представляет собой отдельную нозологическую форму, подобно неревматическим миокардитам иной этиологии (в частности, вирусной), в основе которых лежит непосредственное повреждение миокардиальных структур.

Не менее важной остается проблема неврологических нарушений при ОРЛ. Так, определенные сложности распознавания болезни возникают при нередком сочетании функциональных тиков и симптомов малой хореи у детей с последствиями перинатальной патологии, что позволяет говорить о коморбидности указанных состояний, а также при развитии постстрептококковых неврологических нарушений.

В конце XX в. описан специфический синдром, обозначаемый аббревиатурой PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder associated with group A Streptococcal infection – педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное с инфекцией, вызванной стрептококком группы А). Характерными признаками этого синдрома являются: 1) обсессивно-компульсивные расстройства – (ОКР, навязчивые мысли + навязчивые движения); 2) дебют заболевания в препубертатном периоде (до 12 лет); 3) острое начало и приступообразное течение; 4) доказанная хронологическая связь с предшествовавшей БГСА-инфекцией глотки, подтвержденная микробиологическими (выделение возбудителя в мазке из зева) и серологическими (повышение титров АСЛ-О и анти-ДНКазы В) методами; 5) неврологические отклонения (гипермоторика, хореоформные гиперкинезы). Назначение адекватной противострептококковой антибиотикотерапии (пенициллины или оральные цефалоспорины) приводило к быстрому регрессированию психоневрологической симптоматики у таких больных.

С момента своего описания PANDAS стал весьма популярной концептуальной моделью среди практикующих врачей и исследователей. Однако многочисленные попытки установить его частоту среди детей с тиками и ОКР оказались безуспешными. Патогенез болезни остается неясным и реальные диагностические биомаркеры до сих пор не выявлены. Существенные трудности возникли в подтверждении взаимосвязи повторных БГСА – инфекций глотки и обострения тиков или ОКР в ходе дальнейшего течения болезни. Кроме того, у указанных больных не выявлено корреляций между наличием антител к базальным ганглиям, повышением цитокинов в ликворе и обострением неврологической симптоматики. Остается нерешенным вопрос о длительном профилактическом применении антибиотиков, как это требуется для больных с ревматической хореей. В связи с этим многие авторы подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований с целью определения клинически очерченного постстрептококкового синдрома и выделения его из массы острых педиатрических нейропсихиатрических расстройств [6–8].

Диагностика ОРЛ на протяжении многих лет базируется на критериях Киселя – Джонса, которые являются уникальным диагностическим инструментом, выдержав-

шим испытание временем. Приоритет в разработке критериев принадлежит крупнейшему отечественному педиатру А.А. Киселю, который дал блестящее описание основных проявлений этого заболевания, назвав их абсолютным симптомокомплексом болезни. К ним относятся полиартрит, поражение сердца, хорея, аннулярная эритема, ревматические узелки. Несколько позднее (1944) критерии для распознавания ОРЛ были сформулированы и опубликованы американским исследователем Т.Д. Джонсом. В дальнейшем они были неоднократно (1956, 1965, 1984, 1992) модифицированы Американской кардиологической ассоциацией (АКА). Результаты исследований последних лет побудили экспертов АКА к очередному пересмотру данных критериев (табл. 1) [9]. В качестве причин этого рассматривались по крайней мере три обстоятельства: эпидемиологическая ситуация с ОРЛ, клинический полиморфизм заболевания, а также активное и повсеместное внедрение ЭхоКГ в широкую клиническую практику.

Таблица 1. Пересмотренные критерии Джонса для диагностики ОРЛ [9]

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 не является большим критерием)	
* – частота ОРЛ ≤ 2 на 100 тыс. детей школьного возраста или частота ХРБС ≤ 1 на 1 000 лиц всех возрастов.	

В октябре 2015 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой во время ежегодной научной конференции был проведен круглый стол, в ходе которого ведущие специалисты-ревматологи Российской Федерации обсуждали значимость указанных критериев и возможность их применения на территории нашей страны. Подробные материалы «круглого стола» опубликованы в доступной литературе [10]. В рамках данной статьи хотелось бы акцентировать внимание читателя на следующем.

Признавая несомненную заслугу разработчиков – экспертов АКА, следует подчеркнуть, что данный вариант пересмотренных критериев Джонса является несомненным шагом вперед в отношении совершенствования диагностики ОРЛ. Авторами предложен принцип вариативности применения критериев в популяциях с низким и высоким риском ОРЛ, обоснована целесообразность введения термина «субклинический кардит», представлены подробные ЭхоКГ-критерии ревматического вальвулита, охарактеризованы дефиниции повторных атак ОРЛ и «возможного» диагноза заболевания.

Вместе с тем при анализе АКА-критериев возникает как минимум 2 вопроса, однозначные ответы на которые не лежат на поверхности. Во-первых, в отношении различного подхода к диагностике ОРЛ в зависимости от степени риска в популяции. С одной стороны, понятно стремление авторов к устранению гипердиагностики в популяциях с низкой частотой ОРЛ и гиподиагностики в популяциях высокого риска. С другой стороны, в странах, внутри которых имеются достаточные различия по частоте ОРЛ и ХРБС, например в Российской Федерации, применение вышеуказанного принципа представляется практически неосуществимым.

Во-вторых, смещение диагностических акцентов в сторону ЭхоКГ является вполне оправданным, в первую очередь при распознавании субклинического кардита, а также по причине слабого владения методикой аускультации сердца, в частности среди молодых врачей. Однако при подобном подходе, особенно в случаях субклинического кардита как единственного большого критерия, безусловно, важно качественное выполнение ЭхоКГ и точная интерпретация полученных данных опытным специалистом. В противном случае частота диагностических ошибок может существенно возрасти, тем более что про-

ведение четкого разграничения ОРЛ и ХРБС на основании только ЭхоКГ-критериев возможно далеко не всегда.

Здесь же хотелось бы заметить, что ЭхоКГ-признаки митральной и/или аортальной регургитации уже фигурируют в отечественной классификации ОРЛ с 2003 г. в качестве малых диагностических критериев (табл. 2).

Необходимо отметить, что целый ряд положений, приведенных в новых рекомендациях, заслуживают одобрения. Прежде всего, это касается необходимости учета риска развития ОРЛ у каждого пациента, принимая во внимание эпидемиологическую ситуацию в регионе его проживания. Не менее важным моментом является потребность в верификации вальвулита как проявления субклинического кардита с помощью Допплер-ЭхоКГ, а также более внимательное отношение к анализу суставного синдрома при ОРЛ. По-прежнему обязательным условием постановки диагноза ОРЛ является подтвержденная связь клинической картины заболевания с перенесенной инфекцией глотки, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), верифицированной микробиологическими и/или иммунологическими методами. В то же время определенные положения остаются дискуссионными. Не всегда возможно четкое разделение регионов на популяции высокого и низкого риска по заболеваемости ОРЛ. Возникают сомнения в отношении адекватности включения моноартрита и/или полиартралгии в основные критерии ОРЛ даже в популяции высокого риска. Существующие ЭхоКГ-критерии не всегда позволяют четко разграничить субклинический кардит и ХРБС. В целом пересмотренные критерии Джонса имеют значение для регионов с высокой частотой ОРЛ. Однако их применение на территории РФ проблематично вследствие больших межрегиональных различий по частоте ОРЛ. Внесение изменений в существующую Российскую классификацию и номенклатуру ОРЛ (табл. 2) представляется преждевременным.

Не останавливаясь на вопросах терапевтической тактики при ОРЛ в условиях современной действительности, считаем целесообразным осветить некоторые аспекты ее профилактики.

В настоящее время вопросы качественной первичной профилактики ОРЛ, в первую очередь своевременная диагностика и адекватная антимикробная терапии БГСА-

Таблица 2. Классификация и номенклатура ревматической лихорадки (АРР) [11]

Клинические варианты	Клинические проявления		Исход	Стадия НК	
	Основные	Дополнительные		КСВ*	NYHA**
Острая ревматическая лихорадка	Кардит Артрит Хорея Кольцевидная эритема Ревматические узелки	Лихорадка Артралгии Абдоминальный синдром Серозиты	Выздоровление Хроническая ревматическая болезнь сердца: • без порока сердца*** • порок сердца****	0	0
Повторная ревматическая лихорадка				I	I
				IIA	II
				IIБ	III
				III	IV

Примечания: * – по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко;

** – функциональный класс по NYHA

*** – возможно наличие поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок без регургитации, которое уточняется с помощью ЭхоКГ;

**** – при наличии впервые выявленного порока сердца необходимо по возможности исключить другие причины его формирования (инфекционный эндокардит, первичный антифолипилидный синдром, кальциноз клапанов дегенеративного генеза и др.).

Таблица 3. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите [15]

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность (дни)
	Взрослые	Дети	
Пенициллины			
бензатин - пенициллин	2,4 млн ЕД	1,2 млн ЕД	однократно 10
феноксиметил-пенициллин ¹	1,5 г (3)	0,75 г (3)	
амоксциллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Цефалоспорины			
цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1–2)	10
При непереносимости бета-лактамовых антибиотиков			
Макролиды			
Спирамицин	6 млн ЕД (2)	3 млн ЕД (2)	10
Азитромицин	0,5 г – 1-й день, затем 0,25 г (1) ²	12 мг/кг (1) ²	
Рокситромицин	0,3 г (2)	5 мг/кг (2)	10
Кларитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
Мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Джозамицин	1,5 г (3)	40–50 мг/кг (3)	10
Эритромицин ³	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10
При непереносимости макролидов и бета-лактамовых антибиотиков			
Линкозамиды			
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	

Примечания:

¹ Рекомендуется преимущественно для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии;² Схемы одобрены FDA;³ Для эритромицина характерно наиболее частое, по сравнению с другими макролидами, развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

тонзиллита/фарингита постоянно находятся в фокусе внимания национальных и международных научных медицинских ассоциаций. Так, в течение пяти предыдущих лет увидели свет обновленные варианты рекомендаций, подготовленных группами экспертов АНА и Американской Академии Педиатрии [12], а также Американского Общества Инфекционных Болезней [13].

В соответствии с существующими рекомендациями пенициллиновые антибиотики сохраняют свою роль как препараты выбора для лечения острых А-стрептококковых инфекций глотки. В условиях нарастающей резистентности БГСА к макролидам последние необходимо рассматривать лишь как альтернативные средства для лечения А-стрептококкового тонзиллита и назначать их только больным с аллергией на бета-лактамы. Несоблюдение данного требования, т. е. широкое применение макролидов в качестве стартовой эмпирической терапии БГСА-инфекции глотки может повлечь за собой весьма серьезные последствия вплоть до развития ОРЛ [14]. Антибиотики – линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при БГСА-тонзиллите только при непереносимости как б-лактамов, так и макролидов (табл. 3, 4) [15]. Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов и ко-тримоксазола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано

по причине высокой частоты резистентности и, следовательно, низких показателей эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) не обосновано вследствие низкой природной противострептококковой активности этих препаратов. Фторхинолоны II поколения, (т. н. «респираторные» – левофлоксацин, моксифлоксацин), несмотря на их высокую противострептококковую активность, не показаны для стандартного лечения БГСА-инфекций глотки из-за широкого спектра антимикробного действия (что может послужить побудительным моментом к формированию резистентности к этим препаратам со стороны других возбудителей инфекций), менее благоприятного (по сравнению с пенициллином) профиля нежелательных лекарственных реакций, а также более высокой стоимости.

Подчеркивается, что в условиях умеренного климата в зимне-весенний период около 20% детей школьного возраста могут быть бессимптомными носителями глоточной БГСА-инфекции. При этом на фоне БГСА-колонизации (которая может длиться ≥6 мес.) возможно развитие интеркуррентного вирусного фарингита. В большинстве случаев БГСА-носительства антибактериальная терапия не показана. Однако существуют особые ситуации, при которых назначение антибиотиков оправдано: 1) в период вспышки ОРЛ, постстрептококкового гломерулонефрита или инвазивных БГСА-инфекций в данном регионе; 2) во время вспышки БГСА-тонзиллита/фарингита в закрытых и полужакрытых коллективах (воинские части, интернаты и т. п.); 3) при наличии ОРЛ в анамнезе у пациента или ближайших родственников; 4) в семье, члены которой излишне обеспокоены в отношении БГСА-инфекции; 5) при определении показаний к тонзиллэктомии по причине БГСА-носительства. В указанных случаях целесообразны 10-дневные курсы лечения амоксициллин/клавуланатом или клиндамицином.

Применение бензатин-пенициллина (в ряде случаев – пожизненное) по-прежнему составляет основу вторичной профилактики ОРЛ. В настоящее время доказано превосходство назначения бензатин-пенициллина по схеме 1 раз в 3 нед. над ежемесячным его введением. В литературе последних лет активно обсуждаются возможности создания новых лекарственных форм бензатин-пенициллина на основе нанотехнологий, в частности

Таблица 4. Дозы и режим введения антибиотиков при хроническом рецидивирующем БГСА-тонзиллите [15]

Антибиотик	Суточная доза (кратность)		Длительность лечения (дни)
	Взрослые	Дети	
Амоксициллин/клавуланат	1,875 г (3)	40 мг/кг (3)	10
Цефуросим – ацетил	0,5 г (2)	20 мг/кг (2)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10

микрэмulsion и мицеллярных систем. Полагают, что внедрение данных технологий обеспечит явные преимущества, в первую очередь касающиеся фармакокинетики препарата, но это – дело ближайшего будущего [16].

Широко практиковавшееся ранее ежедневное применение эритромицина у больных с ОРЛ в анамнезе и непереносимостью бета-лактамов антибиотиков в настоящее время нецелесообразно из-за повсеместного нарастания резистентности А-стрептококка к макролидам. В качестве альтернативы у данной категории пациентов может рассматриваться своевременное курсовое лечение макролидами каждого случая верифицированного А-стрептококкового тонзиллита/фарингита.

Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности

Несмотря на то что появившиеся в последние годы новые антибактериальные средства существенно расширили возможности антимикробной терапии БГСА-тонзиллита, они не решили данную проблему полностью. В связи с этим многими исследователями возлагаются большие надежды на противострептококковую вакцину. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомби-

нантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит.

Однако на сегодняшний день готовность к активному внедрению БГСА-вакцины представляется достаточно низкой. Так, в ходе опроса, проведенного американскими исследователями среди педиатров, оказалось, что при отсутствии согласия со стороны родителей БГСА-вакцинации рекомендовали лишь 40% респондентов [17].

Вместе с тем некоторые авторы полагают, что «подход к разработке вакцины с применением М-протеина не обеспечил необходимого прорыва в течение последних 40 лет». Поэтому наиболее перспективным путем для создания БГСА-вакцины представляется идентификация новых, общих для всех штаммов А-стрептококковых компонентов, обладающих иммунореактивными свойствами. Этими компонентами предположительно могут быть иные белки клеточной стенки стрептококка, гликопротеины, полисахариды и т. д. [18].

Таким образом, проблема ОРЛ остается поистине многоплановой, актуальной и неисчерпаемой. Многолетний опыт наблюдения за больными разных возрастных групп показывает, что ОРЛ, меняя свое «обличие» вслед за решением очередных проблем, постоянно ставит новые вопросы, требующие решения в ближайшем будущем.



ЛИТЕРАТУРА

1. Omurzakova NA, Yamano Y, Saatova GM, et al. Rheumatologic services in Central Asian countries: current state of development of rheumatology in Central Asia. *Int J Rheum Dis*, 2009, 12(4): 288-92.
2. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*, 2005, 366(9480): 155-68.
3. Kumar RK, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: the last 50 years. *Indian J Med Res*, 2013 Apr, 137(4): 643-58.
4. Заболеваемость населения России в 2014 г. Статистические материалы. М., 2015. / *Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2014 g. Statisticheskie materialy*, М., 2015.
5. Tandon R. Rheumatic fever pathogenesis: Approach in research needs change. *Ann Pediatr Cardiol*, 2012, 5(2): 169-78.
6. deOliveira SK, Pelajo CF. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection (PANDAS): a Controversial Diagnosis. *Curr Infect Dis Rep*, 2010, 12(2): 103-9.
7. Esposito S, Bianchini S, Baggi E et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(12): 2105-9.
8. Macerollo A, Martino D. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*, 2013 Sep 25, 3.
9. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY et al. 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. *Circulation*, 2015, 131(20): 1806-18.
10. Белов Б.С., Кузьмина Н.Н., Мединцева Л.Г. и др. К проблеме диагностики острой ревматической лихорадки на современном этапе. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 3: 340-344. / Belov B.S., Kuzmina N.N., Medyntseva L.G. et al. The problem of diagnosis of acute rheumatic fever at the present stage. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2016, 3: 340-344.
11. Насонова В.А., Кузьмина Н.Н., Белов Б.С. Классификация и номенклатура ревматической лихорадки. *Научно-практическая ревматология*, 2004, 2: 48-52. / Nasonova V.A., Kuzmina N.N., Belov B.S. Classification and nomenclature of rheumatic fever. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2004, 2: 48-52.
12. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 2009, 119(11): 1541-51.
13. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(10): e86-102.
14. Logan LK, McAuley JB, Shulman ST. Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever. *Pediatrics*, 2012, 129(3): e798-802.
15. Насонова В.А., Белов Б.С., Стречунский Л.С., и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита. *Клин. микробиол. антимикроб. тер.*, 1999, 1: 78-82. / Nasonova V.A., Belov B.S., Strachunsky L.S. et al. Antibiotic treatment of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Klin. Mikrobiol. i Antimikrob. Khemoterapiya*, 1999, 1: 78-82.
16. De Holanda E Silva KG, Barratt G, De Oliveira AG, Do Egito ES. Trends in rheumatic fever: clinical aspects and perspectives in prophylactic treatments. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(9): 1099-110.
17. Gerber MA, Brown HW, Lee G, et al. Physicians' opinions about critical attributes of a potential group A streptococcal vaccine. *Vaccine*, 2010, 28(44): 7155-60.
18. Tandon R. Preventing rheumatic fever: M-protein based vaccine. *Indian Heart J*, 2014, 66(1): 64-7.