

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫЙ АРТРИТ У ПОДРОСТКОВ

А.И.Сперанский, К.Л.Мелкумова, С.М.Иванова, Э.С.Мач
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Обследование 300 подростков в осенне-зимний период 1995-1999г.г. с признаками острого респираторного заболевания (ОРЗ) позволило выявить β -гемолитический стрептококк группы А (ГАБС) и повышенные титры антител к стрептолизину-О (АСЛ-О), что соответствует критериям истинной стрептококковой инфекции, у 38 % больных.

У 35 подростков со стрептококковым фарингитом был выявлен, клинически и иммунологически охарактеризован артрит. В группе больных с фарингитом нестрептококковой этиологии не было зарегистрировано развития артрита. Клинически постстрептококковый артрит (ПСА) характеризовался как асимметричный и немигрирующий, продолжался от 8 до 156 дней, преимущественно поражал крупные (коленные), реже - мелкие суставы, сопровождался артралгиями, припухлостью, имел УЗИ подтвержденный синовит и отличался от мигрирующего артрита при ОРЛ.

Согласно рекомендациям ВОЗ, подростки с истинной стрептококковой инфекцией получили комбинированное лечение - однократное введение бициллина-5 с последующим курсом феноксиметилпенициллина. Посевы и иммунологические исследования крови через 1 мес и более после лечения дали отрицательные результаты у 90,5% обследованных.

Таким образом, описано заболевание или синдром, которое ассоциируется с острой инфекцией верхних дыхательных путей у подростков с ГАБС и отличается от РЛ.

Ключевые слова: *постстрептококковый артрит, подростки.*

По мнению основоположников отечественной ревматологии академиком А.И.Нестерова и В.А.Насоновой актуальным аспектом первичной профилактики острой ревматической лихорадки (ОРЛ) и постстрептококкового артрита (ПСА) у подростков является выявление и лечение инфекции верхних дыхательных путей, вызываемой β -гемолитическим стрептококком группы А (ГАБС) [5,7].

Проведенные нами исследования свидетельствуют, что в структуре заболеваний верхних дыхательных путей у подростков и в настоящее время заметное место занимает острый стрептококковый фарингит [12].

Показано, что у 8% больных стрептококковым фарингитом развиваются артриты [6,12]. Развитие стрептококкового фарингита, по сравнению с фарингитом нестрептококковой этиологии, сопровождается аутоиммунными нарушениями: достоверно чаще выявляются антинуклеарный фактор (АНФ) и антикардиолипиновые антитела (АКА) [2].

Настоящая работа посвящена клинко-иммунологическому анализу постстрептококкового артрита (ПСА) у подростков, перенесших острый стрептококковый фарингит.

Материал и методы

Работа основана на изучении 300 больных, перенесших острые респираторные заболевания, находившихся на обследовании и лечении в подростковом кабинете поликлиники № 27 Южного округа г.Москвы, стационарном либо амбулаторном лечении в ревматологических отделениях и поликлинике Института ревматологии РАМН с 1995 по 1999 г.г. Группа обследованных состояла из 135 девушек и 165 юношей в возрасте от 15 до 18 лет (средний возраст составил 16,5 лет).

Все больные перенесли эпизод артрита, сопоставимый с картиной реактивного артрита [19, 27], и имели предшествующую носоглоточную стрептококковую инфекцию с повышенными титрами АСЛ-О. Все они были обследованы с применением комплекса клинических, лабораторных и ин-

струментальных методов с заполнением унифицированной карты тематического больного. В карту вносились анамнестические, клинические, лабораторные, рентгенологические данные, результаты УЗИ - при первичном осмотре, а также в ходе динамического наблюдения в течение трех лет.

Бактериологические методы исследования

Мазки из зева брали специальными стерильными зондами (LAB Diagnostica) с соблюдением рекомендаций по взятию материала из тонзиллярной зоны [3].

Диагностика ГАБС осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (Серия технических докладов 764,1988). Посевы проводились на Tigracase soy agar с 5% эритроцитов барана ("Bio-Merieux", Франция). Исследования колоний на пластинках 5% кровяного агар были направлены на определение зон лизиса вокруг колоний. Если имелся полупрозрачный зеленоватый оттенок в зоне просветления, то результат оценивался как отрицательный [13,14]. Для дифференциальной диагностики ГАБС использовали бацитрациновые диски, которые наносили пинцетом на агар. В случае задержки роста вокруг диска результата оценивался как положительный. В тех случаях, когда зона задержки роста вокруг диска не превышала 1 мм, результат оценивался как отрицательный. Если с помощью специфической антисыворотки серологически тестировался ГАБС, взятый из агара, то этот тест оценивался как по-



ложительный, резистентный к бацитрацину. Оценка результатов проводилась в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя ("Bio-Merieux", Франция).

Серологическое тестирование ГАБС осуществлялось препаратом Стрепто-А-тест фирмы "Bio-Merieux", Франция. Платиновой петлей 2-3 колонии переносились в экстрагируемый ферментный раствор, затем полисахаридные антигены ГАБС определялись агглютинацией латекс-частиц, сенсibilизированных группоспецифическими кроличьими иммуноглобулинами.

Кроме того, использовалась серологическая диагностика ГАБС с помощью Стрепто-А-чека (фирма VEDA-LAB, Франция). Метод основан на комбинированном использовании меченных моноклональных и поликлональных антител в твердой фазе, избирательно идентифицирующих стрептококки группы А. Анти-стрепто-А-антитела, при наличии соответствующего антигена, дают положительную реакцию в зоне В, вызывая образование цветной полоски. При отрицательной реакции полоска образуется только в центральной зоне С, что указывает на наличие несвязанных конъюгированных антител.

Иммунологические методы исследований

Определение титра АСЛ-О проводилось с помощью латекс-теста, который был покрыт стабилизированным стрептолизиним О (фирма Numan, Германия). Видимая агглютинация в цельной сыворотке соответствовала содержанию АСЛ-О 200 ед/мл. Двукратное и более повышение этого титра расценивалось нами как положительная реакция. Уровень АСЛ-О в сыворотке определяли также с помощью Streptolisinum O siccum Предприятия по производству вакцин-препаратов Ленинградского НИИ вакцин и сывороток.

Концентрация отдельных классов иммуноглобулинов определялась методом радиальной иммунодиффузии, согласно инструкциям изготовителя (Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи).

Антитела к ДНК определялись иммуноферментным методом [9], ЦИК - методом преципитации 3% раствором ПЭГ [8]. РФ определяли в реакции латекс-агглютинации [9], С-реактивный белок - количественным методом [4]. АНФ определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием в качестве ядерного субстрата срезов

свежемороженой печени трехмесячных крыс толщиной 4 мк и культуры клеток HEp-2. Положительные результаты в иммунофлюоресценции оценивались в разведении 1/40 на культуре клеток HEp-2 и с разведения 1/10 при использовании в качестве антигенного субстрата срезов печени крыс. У здоровых лиц положительные реакции составили 4% при использовании монослоя культуры клеток HEp-2 и 2% - на срезах печени крыс.

АКА определяли с помощью стандартного набора фирмы IMMSO diagnostics, США.

Специальные методы исследования

Для изучения состояния внутренних структур коленных суставов был использован метод ультразвукового двумерного сканирования с применением датчиков с частотой 5 и 7,5 МГц на аппаратах японских фирм "ALOKA SSD-680" и "HITACHI EUB-40".

Результаты исследований

У 115 из 300 обследованных подростков (38,3%) был выявлен ГАБС с повышенными титрами АСЛ-О, что отвечает критериям истинной стрептококковой инфекции (рис).

Как видно из графика, в начале нашего исследования частота выявления истинной стрептококковой инфекции была достаточно высокой - в первые два года - от 64 до 47%, резкое снижение частоты произошло в период 1997 - 1998 г.г. - 13%, в 1998-1999 г.г. истинная стрептококковая инфекция вновь стала выявляться несколько чаще - в 25% исследований, что в некоторой степени подтверждает теорию цикличности активизации различных инфекций.

Сравнительное изучение подгрупп больных с истинной стрептококковой инфекцией и ОРЗ нестрептококковой этиологии позволило установить, что такие клинические признаки, как гиперемия зева, повышение температуры тела, головная боль, лимфаденопатия практически с одинаковой частотой встречались в обеих подгруппах больных, тогда как изменения со стороны сердца (систолический шум на верхушке, регистрируемые на ЭКГ нарушения проводимости), а также вовлечение в патологический процесс суставов (артралгии, УЗИ-признаки синовита) достоверно чаще выявлялись при истинной стрептококковой инфекции (табл. I).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных истинной стрептококковой инфекцией и респираторными заболеваниями нестрептококковой этиологии

Клинические признаки	Истинная стрептококковая инфекция (n = 115)		ОРЗ (n = 185)		p
	абс	%	абс	%	
Першение в горле	58	50,4	83	44,9	0,339
Гиперемия зева	115	100	185	100	1,0
Ангина	30	26,1	48	25,9	0,969
Общая слабость	57	49,6	89	48,1	0,0801
Повышение температуры	20	17,4	46	24,9	0,128
Головная боль	57	49,6	66	35,7	0,018
Бессонница / потеря аппетита	6 / 8	5,2/6,9	11 / 9	5,9 / 4,9	0,798/0,467
Лимфаденопатия	42	36,5	78	42,2	0,303
Акроцианоз	79	68,7	109	58,9	0,089
Livedo reticularis	39	33,9	45	24,3	0,072
Тахикардия	44	38,3	43	23,2	0,005
Брадикардия	12	10,4	26	14,1	0,349
Систолический шум	30	26,1	24	13,0	0,005
Нарушение проводимости (ЭКГ)	23	20	20	10,8	0,028
Аллергические реакции	27	23,5	47	25,4	0,711
Артралгии	50	43,5	27	14,6	0,001
Припухлость суставов	30	26,1	2	1,1	0,001
УЗИ-синовит	35	30,4	4	2,2	0,001

Таблица 2

Иммунологическая характеристика больных с истинной стрептококковой инфекцией и респираторными заболеваниями нестрептококковой этиологии

Иммунологические показатели	Истинная стрептококковая инфекция (n=115)		ОРЗ (n= 185)		p
	абс	%	абс	%	
СРБ > 1,2 мг%	17	14,8	19	10,3	0,245
крио +	13	11,3	22	11,9	0,875
РФ +	13	11,3	11	5,9	0,112
АНФ +	38	33	13	7	0,001
Ig G > 18 мг/мл	58	50,4	70	37,8	0,032
Ig A > 3,5 мг/мл	29	25,2	50	27	0,731
Ig M > 2 мг/мл	38	33	47	25,4	0,135
ЦИК > 160 ед.	28	24,3	35	18,9	0,265
бацитрациновый тест +	115	100	18	9,7	0,0001
АСЛ-О > 400 ед. ОП	115	100	68	36,7	0,0001
АКА > 30 ед.	51 /88	58	33/157	21	0,001

Таблица 3

Клиническая характеристика 35 больных с постстрептококковыми артритам.

Клинические признаки	абс.	%
Першение в горле	21	60
Гиперемия зева	35	100
Ангина	10	28,6
Общая слабость	20	57,1
Повышение температуры	6	17,1
Головная боль	16	45,7
Лимфаденопатия	16	45,7
Акроцианоз	24	68,6
Livedo reticularis	6	17,1
Тахикардия	10	28,6
Брадикардия	4	11,4
Систолический шум	7	20
Нарушение проводимости (ЭКГ)	4	11,4
Аллергические реакции	9	25,7
Артралгии	35	100
Припухлость суставов	30	85,7
УЗИ - синовит	35	100

При анализе иммунологических показателей обращает на себя внимание несколько более частое выявление в подгруппе больных с истинной стрептококковой инфекцией по сравнению с больными ОРЗ нестрептококковой этиологии острофазовых реакций (СРБ) - 14,8% и 10,3% соответственно, положительный ревматоидный фактор (РФ) - 11,3% и 5,9% (табл.2). Мы обратили внимание на достоверно более частое выявление в подгруппе больных с истинной стрептококковой инфекцией аутоантител: АНФ - у 33% по сравнению с 7% и АКА - у 58% по сравнению с 21% - у больных ОРЗ нестрептококковой этиологии, что обусловило целесообразность более детального изучения этих аутоантител в обследованных подгруппах. Практически у половины больных с истинной стрептококковой инфекцией выявлялась гипергаммаглобулинемия. Следует также отметить, что у 36,7% больных ОРЗ нестрептококковой этиологии выявлялись повышенные уровни АСЛ-О, правда средние значения были значительно ниже, чем при истинной стрептококковой инфекции.

Как отмечено выше, мы обнаружили достаточно высокую частоту выявления антинуклеарных антител - у 51 из 300 обследованных нами подростков (17%). Чаще всего ре-

гистрировался крапчатый тип иммунофлюоресценции в титрах, не превышающих 1/40. При повторном обследовании через год 44 подростков с положительным АНФ, выявленным в момент обращения в поликлинику по поводу ОРЗ, АНФ в невысоком титре был обнаружен у 13. Причем, при детальном обследовании этой группы больных, у 2-х подростков был выявлен отягощенный семейный анамнез - у одной девушки сестра больна системной красной волчанкой (СКВ), у второй - мать страдает ревматоидным артритом (РА), у двух юношей имелся "рецидивирующий" РеА (подозрение на дебют РА), шестеро больных были с распространенным livedo reticularis, два подростка - с синдромом Рейно и один юноша - с хроническим гломерулонефритом. Наличие у этих больных других иммунологических нарушений (РФ, гипергаммаглобулинемия, повышенные уровни АКА) позволило отнести их в группу риска по развитию системной аутоиммунной патологии.

Среди основных жалоб, которые предъявляли подростки при обращении в поликлинику в связи с инфекцией верхних дыхательных путей, определенное место занимали артралгии. На боли в крупных суставах, преимущественно коленных, жаловались 77 из 300 обследованных, что составило 25,7%, причем у части подростков артралгии сочетались с припухлостью, местным повышением температуры кожи над суставами, болезненностью при движении. Более детальное обследование этих больных (включая УЗИ суставов) позволило выявить артриты различных, преимущественно крупных, суставов.

В течение 3-х лет мы наблюдали группу больных (35 чел) с артритом, которые проявились артралгиями, припухлостью, нарушением функции суставов, УЗИ - признаками синовита. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 3. У всех подростков артрит развился через 7-10 дней после перенесенной носоглоточной инфекции, имел немигрирующий характер, продолжительность его колебалась в достаточно широких пределах (от 8 до 156 дней, в среднем - 32 дня), чаще всего в патологический процесс вовлекались коленные суставы и лишь у 8 из 35 больных поражение суставов было симметричным (табл. 4).

Все больные с клиническими признаками артрита были тщательно обследованы.

Артросонография коленных суставов была выполнена у 31 больного (62 сустава). УЗИ-признаки воспаления (наличие жидкости и увеличение площади надколенниковой сумки до 174,73 мм³ при норме до 51,16 мм³ и толщины синовиальной оболочки до 4,8 мм (ср. 3,44 мм) при норме до 3 мм) обнаружены в 31 суставе. В 13 суставах выявлены признаки теносиновита сухожилия полуперепончатой мышцы, причем в 8 из них - с УЗИ-признаками синовита. В одном суставе - подколенная киста.

Таблица 4

Клиническая характеристика постстрептококкового артрита

Признаки	Количество больных (n = 35)
Асимметричный артрит	18
Немигрирующий артрит	35
Утренняя скованность	2
Продолжительность артрита	8 - 156 дней
Частота вовлечения суставов:	
коленные	28
голеностопные	4
локтевые	2
плечевые	1
тазобедренные	2
суставы кистей	2

Ни у одного больного с артритами при ЭХО - кардиографическом исследовании не были обнаружены какие-либо признаки поражения сердца. Но при этом в посеве из зева были выявлены ГАБС и повышенные сывороточные уровни АСЛ-О, что позволило говорить о диагнозе ПСА.

Иммунологическая характеристика больных ПСА представлена в табл. 5.

Таблица 5

Иммунологическая характеристика больных постстрептококковым артритом (n = 35)

Иммунологические показатели	Число больных	
	абс	%
СРБ > 1,2 мг%	5	14,3
крио +	6	17,1
РФ +	6	17,1
АНФ +	10	28,6
Ig G > 18 мг/мл	21	60
Ig A > 3,5 мг/мл	8	22,9
Ig M > 2 мг/мл	15	42,9
ЦИК > 160 ед.	7	20
АСЛ-О 400 ед ОП	35	100
бацитрациновый тест +	35	100
СОЭ	5	14,3
АКА +	12	32,4

Наблюдение за больными ПСА показало, что продолжительность артрита - сравнительно большая, эффективность противовоспалительной терапии (салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты - НПВП) недостаточно высокая (ни по времени наступления клинического эффекта, ни по его выраженности), что значительно отличает эти артриты от артритов при ОРЛ. В качестве примера приводим выписку из амбулаторной карты больного с ПСА.

Больной Л., 1980 г. р., наблюдался Институтом ревматологии с марта 1998 по май 1999 гг. В феврале 1998 г перенес ОРЗ (заложенность носа, слабость, боли в горле при глотании, повышение температуры тела), через 10 дней обратился в подростковый кабинет поликлиники № 27 Южного округа г.Москвы с жалобами на боли и припухлость коленных суставов, боли в горле при глотании. При обследовании - состояние относительно удовлетворительное, кожа чистая, акроцианоз, резкая гиперемия зева, увеличение подчелюстных лимфоузлов. Деформация коленных суставов за счет экссудативных явлений, суставы горячие на ощупь, пальпация слегка болезненна, движения несколько

ограниченны из-за болезненности. Тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия - до 92 ударов в 1 мин, в легких - везикулярное дыхание. В посеве из зева выявлен ГАБС (положительный бацитрациновый тест и положительная реакция в Стрепто-А-чеке), АСЛ-О - 1200 ед. (при норме до 200 ед.), СОЭ - 15 мм/час, СРБ - 2,0 мг%, гипергаммаглобулинемия по IgG (22 мг/мл), ЦИК -340 ед.ОП, АНФ - Sp 1/10, криопреципитины +1. При УЗИ коленных суставов - в передних отделах жидкости мало, синовиальная оболочка утолщена слева до 3,3 мм, справа - до 4,7 мм, в задних отделах жидкости нет, хрящи 1,7 мм. На ЭКГ - признаки ускорения активации атрио-вентрикулярной проводимости левого желудочка (вариант возрастной нормы), в остальном - без особенностей. ЭХО-КГ - нарушений не выявлено. На основании проведенного обследования больному был поставлен диагноз - ПСА. Введен ретарпен 2,4 мл, проведен курс феноксиметилпенициллина в течение 7 дней, назначены НПВП (ортофен, затем вольтарен в дозе 50 - 100 мг в день). При повторном бактериологическом и иммунологическом обследовании через месяц после окончания пенициллинотерапии признаков стрептококковой инфекции не выявлялось, титры АСЛ-О снизились до 600 ед., уровень СРБ - до 1,0 мг%, СОЭ - 2 мм/час. Учитывая персистенцию гипергаммаглобулинемии, повышенных уровней ЦИК (280 ед.ОП), антинуклеарных антител, была начата терапия аминохинолиновым препаратом (плаквенил - 0,6 в день). Клинические проявления артрита были купированы, НПВП отменены. При повторном УЗИ коленных суставов через 6 и 12 мес от начала артрита признаки синовита не выявлялись. Тем не менее продолжали сохраняться аутоиммунные и иммунокомплексные нарушения - антинуклеарные антитела в невысоких титрах, повышенные уровни ЦИК, РФ, гипергаммаглобулинемия, что позволило думать о возможной хронизации иммунокомплексного процесса и потребовало продолжения базисной терапии во избежание развития системной аутоиммунной патологии.

Все больные ПСА обследовались нами через 1, 6 и 12 мес после первого обращения, 12 подростков наблюдались в течение 2 лет, так как у части из них персистировали иммунологические нарушения (АНФ, РФ, гипергаммаглобулинемия, повышенные уровни ЦИК), другие же продолжительное время жаловались на боли в суставах и их припухлость, несмотря на проводимые лечебные мероприятия.

60 из 77 подростков, предъявлявшим жалобы на боли в различных суставах во время ОРЗ, независимо от наличия или отсутствия у них признаков истинной стрептококковой инфекции было сделано УЗИ и/или термография суставов.

Мы наблюдали 4 подростков, предъявлявших жалобы на артралгии коленных суставов во время ОРЗ (проводимые нами неоднократно бактериологические и серологические исследования не выявили β -гемолитический стрептококк группы А), у которых при УЗИ коленных суставов были найдены признаки синовита. Все они получили курсы НПВП, которые в 2 случаях оказались достаточно эффективными (признаки артрита были купированы в течение 3 нед и при повторных обследованиях через 6 и 12 мес не было выявлено никакой патологии). В 2 других случаях пришлось прибегнуть к терапии базисными препаратами (плаквенил), так как, несмотря на проводимую терапию, больных продолжали беспокоить боли в суставах, общая слабость, клинически выявлялись лимфаденопатия, livedo reticularis, иммунологическая активность (АНФ, РФ, повышенные уровни ЦИК).

Таким образом, ПСА можно определить как немигрирующий моно- или олигоартрит, ассоциированный с острой стрептококковой инфекцией носоглотки, подтвержденной бактериологически, серологически и повышенными титрами АСЛ-О.

Согласно рекомендациям Л.И. Беневоленской [1] и ВОЗ, все случаи истинной стрептококковой инфекции необходимо лечить пенициллинами пролонгированного и короткого действия (бициллин-5 или ретарпен и феноксиметилпенициллин).

Мы лечили наших больных с истинной стрептококко-

вой инфекцией по схеме: инъекция ретарпена 2,4 мл или бициллина-5 в дозе 1,5 млн.ед. и 5-дневный пероральный курс феноксиметилпенициллина. Больные с непереносимостью антибиотиков пенициллинового ряда (7 чел) получили 10-дневный курс эритромицина. Через 1 мес после окончания терапии больные были повторно обследованы для оценки эффективности лечения. При этом лишь у одного больного выявлялись повышенные уровни СРБ, несколько снизилась частота выявления гипергаммаглобулинемии (54,8% до терапии и 37,7% - после терапии). Достоверно реже обнаруживались АКА (54,3% и 25% соответственно). ГАБС выявлялся в посеве из зева лишь у 8 больных после проведения терапии, тогда как повышенные уровни АСЛ-О продолжали определяться у 57,1% больных, что мы расценили как следовую реакцию и продолжили наблюдение за этими больными.

Обсуждение

Результаты наших исследований позволяют обсуждать роль острой стрептококковой инфекции в развитии моно- и олигоартрита с преимущественным поражением крупных суставов нижних, реже - верхних конечностей, иногда сопровождающихся болями, припухлостью суставов, ограничением движений. У большинства больных имеет место нестойкий артрит, не носящий, в отличие от артрита при ОРЛ мигрирующего характера и более продолжительный [12].

Интересно при этом отметить, что у большинства больных наличие артрита ассоциировалось с появлением АНФ, что, вероятно, является результатом перекрестной реактивности между компонентами стрептококка и аутоантигенными компонентами ядра клетки. Тогда как известно, что при РЛ острая стрептококковая инфекция приводит к развитию аутоиммунного процесса с появлением АКА [2,33].

Возможно, что стрептококк, обладающий перекрестной реактивностью с компонентами ядра клеток, является артритогенным, а стрептококк, перекрестно реагирующий с компонентами миокарда, является патогенным для сердца [11].

По данным литературы отмечена ассоциация между ПСА и высокой частотой АКА [33]. По данным наших исследований, АКА выявляются не только при ПСА, но и у подростков с ОРЗ нестрептококковой этиологии [2].

Варианты течения ПСА у взрослых описаны ещё в 1959 г С.К. Friedberg [23]. Дифференцирован постстрептококковый недеформирующий полиартрит с высокими титрами АСЛ-О, слабой реакцией на терапию салицилатами, без кардита, отличный от ОРЛ.

Термин ПСА как отдельного от ОРЛ синдрома был впервые предложен D.P. Goldsmith и Long, которые описали 12 детей с длительными артритом и доказанной инфекцией стрептококком группы А [27]. Эти дети не отвечали критериям диагноза ОРЛ. Течение артрита у них было длительным, продолжалось от нескольких недель до нескольких месяцев, сопровождалось определёнными системными проявлениями, ассоциировалось с высокими титрами антител к стрептолизину и отличалось малой эффективностью терапии салицилатами или НПВП.

Систематические сообщения о негнойных артритах, развивающихся у больных вслед за инфекцией стрептококком группы А и не отвечающих критериям диагноза ОРЛ, начали появляться приблизительно 15 лет назад. Клинические проявления этой формы артрита больше напоминали РеА, ассоциированные с кишечной инфекцией, чем ОРЛ [24]. Решающее значение в диагностике ПСА имеет ассоциация с предшествующей стрептококковой инфекцией [23].

Термин ПСА в настоящее время используется для определения самых различных сочетаний признаков и симптомов, чаще всего - для артрита, который начинается в среднем через 10 дней после носоглоточной инфекции ГАБС в отличие от классических 21 дней для ОРЛ, течёт длительно и рецидивирует около 2-х месяцев по сравнению с кратковременным мигрирующим артритом, характерным для ОРЛ; резистентен к терапии салицилатами [19].

A. Gibofsky и J.B. Zabriskie отмечали высокую частоту РЛ в развивающихся странах (до 10-15 млн. новых случаев

в год) и подчёркивали, что гипериммунный ответ на стрептококковую инфекцию и развитие аутоиммунитета играют основную роль в патогенезе ОРЛ и ПСА. Авторы также указывали на увеличение частоты ПСА в США [25,26].

Исследования, посвящённые ПСА, приводят противоречивые данные относительно частоты и сочетания артрита с кожными или кардиальными симптомами. Ни у кого из 12 пациентов, описанных в исследованиях D.P. Goldsmith и S.S. Long [27], не было кардита. Однако у одного из них был серозит и у четверых - уртикарная и макулопапулезная сыпь. Из 16 пациентов, описанных D.L. Gibbs и D.A. Broussard [24], у 7 был перикардит и у 4 - клапанное поражение. 6 из 7, о которых сообщили H. Emery с соавт. [21], имели подтвержденный кардит. Ни в одном из приведенных случаев не выявлялись хорея или ревматические узелки. Таким образом, можно предположить, что некоторые пациенты, описанные как больные с ПСА, на самом деле перенесли ОРЛ.

L.S. Zemel с соавт. считают, что вероятно, правильнее относить ПСА к варианту ОРЛ (с или без вовлечения сердца) [36].

Таким образом, постстрептококковые ревматические проявления могут варьировать от ОРЛ с или без кардита до ПСА с преобладанием артрита или системных проявлений [34].

S. Kobayashi с соавт., в 1996 г описали 13 взрослых больных с реактивным артритом, индуцированным тонзиллитом. Синовиальная жидкость, исследованная у 4 из них, была стерильна. ГАБС был идентифицирован у 7 пациентов, у 10 определялись повышенные уровни АСЛ-О. Ни у одного не отмечалось поражения сердца, не было хореи или подкожных ревматических узелков [30].

C. Deighton приводит причины, по которым диагностика ОРЛ и ПСА затруднена у взрослых [19]. Это, прежде всего, снижение числа случаев ОРЛ и невозможность для многих молодых ревматологов увидеть развернутые случаи заболевания. Малая продолжительность артрита часто не позволяет этим больным получить раннюю помощь или квалифицированное наблюдение. Затруднена дифференциальная диагностика с другими симметричными артритом, поэтому ОРЛ часто описывается как острая артропатия [29]. Отмечается, что при современном течении ОРЛ, кроме артрита, крайне редко встречаются другие большие критерии Джонса (узелки, хорея, кардит и кольцевидная эритема) [22]. Однако нет уверенности в том, что ПСА не представляет собой раннюю или более легкую форму ОРЛ.

C.L. De Cunto с соавт., описывая наблюдения за 12 пациентами с ПСА в течение 42 мес, отмечают развитие у одного из них классической РЛ с вальвулитом 18 мес спустя, а также повторные эпизоды артрита у 2 пациентов, и приходят к выводу, что ПСА является частью спектра ОРЛ, и таким больным рекомендовано применение профилактической антибиотикотерапии для предупреждения развития РЛ и кардита [18].

Нами были выделены признаки, характеризующие ПСА:

1. Наличие истинной стрептококковой носоглоточной инфекции, подтвержденной бацилтрациновым тестом и серологически, - стрептококковый фарингит
 2. Высокие титры АСЛ-О или других антистрептококковых антител
 3. Моно- или олигоартрит, подтвержденный клинически.
 4. Признаки синовита при артрозонографии
 5. Молодой возраст пациентов
- Эти признаки соотносятся с теми, которые представил C. Deighton [19].

ПСА в основном имеет хороший прогноз [31]. В то же время, по данным R.Y. Moop с соавт. [32], у части больных с ПСА в дальнейшем может развиваться кардит, причем возможно выделение определенных факторов риска развития кардита: 1. более чем один эпизод ПСА; 2. случаи ОРЛ в семье; 3. первые несколько лет после эпизода ПСА; 4. инфекция определенными серотипами ГАБС.

По некоторым сообщениям потребовалось 20 лет после

первого эпизода ПСА у детей, не получавших антибиотико-профилактику, чтобы у них развился кардит или полная картина ревматической болезни сердца [28,36].

Необходима осторожность во избежание гипердиагностики, особенно при изолированном повышении титров АСЛ-О [17]. В большинстве случаев повышенные титры АСЛ-О говорят о предшествующей инфекции, в том числе β -гемолитическими стрептококками групп С и G [35]. По результатам наших исследований для диагностики истинной стрептококковой инфекции необходимо сочетание её бактериологического и серологического подтверждения.

Показано, что стрептококк играет важную роль не только в развитии ПСА. Предшествующая стрептококковая инфекция выявляется нередко, например, при узелковом птеригите у детей, что заставляет обсуждать вопрос о пенициллинопрофилактике, особенно в тех случаях, когда заболевание протекает в генерализованной форме с вовлечением в патологический процесс почек, сердца, нервной системы, желудочно-кишечного тракта [16].

В терапии постстрептококковых синдромов с артритом

важна пенициллинопрофилактика. J.A.Bonilla и C.D. Blueston отмечают необходимость активного лечения стрептококкового фарингита во избежание таких серьёзных осложнений, как ОРЛ, ПСА и острый постстрептококковый гломерулонефрит [15]. Пенициллины обязательны во всех случаях, протекающих с кардитом. В более легких случаях, таких как ПСА, необходимость вторичной профилактики менее очевидна и требует индивидуального подхода [16].

Результаты наших исследований показывают целесообразность комбинированной терапии ПСА пенициллином, включая препараты длительного действия. У подростков при сохраняющемся иммунном ответе - повышенные титры АСЛ-О, позитивный посев из носоглотки - необходим повторный курс лечения антибиотиками. Это положение соответствует рекомендациям Американской Кардиологической Ассоциации о длительной пенициллинопрофилактике во всех случаях постстрептококковой болезни, протекающей с артритом. Если через 3 мес нет доказательств развития кардита или хореи, антибиотикопрофилактика может быть прекращена [17].

ЛИТЕРАТУРА

- Беневоленская Л.И. Клинико-эпидемиологические основы бициллино-аспириновой профилактики рецидивов ревматизма у детей. Автореф.дисс. д.м.н., М., 1971
- Иванова С.М., Рязанцева Т.А., Мелкумова К.Л. Аутоиммунные реакции у подростков с острым респираторными заболеваниями. Клинич. ревматол., 1997, 3, 37-41.
- Ионтова И.М., Гревнина Г.С., Тотолян А.Д. Использование быстрых прямых методов идентификации стрептококков группы А в медицинской практике. Журн. микробиол., 1990, 7, 98-104
- Митрофанова Т.А., Рязанцева Т.А., Иванова С.М., Сперанский А.И. Диагностическое значение количественного определения С-реактивного белка при ревматических заболеваниях. Клинич.мед., 1986, 5, 76- 80.
- Насонова В.А., Бронзов И.А. Ревматизм. М., Медицина, 1978.
- Насонова В.А., Сперанский А.И., Кепова З.В. и соавт. Клинико-иммунологическая характеристика подростков со стрептококковой инфекцией. Тез. докл. II Всероссийс. съезда ревматол., Тула 16-18 июня, 1997.
- Нестеров А.И., Сигидин Я.А. Коллагеновые болезни. - М., 1958.
- Рязанцева Т.А., Михайлова И.Н., Сперанский А.И., Лабинская А.С. Циркулирующие иммунные комплексы при ревматизме. Сов.мед., 1981, 1, 7 -11.
- Рязанцева Т.А., Шаханина К.Л., Ароян А.А., Сперанский А.И. Значение определения антител к нативной ДНК (н-ДНК) при системной красной волчанке и других ревматических заболеваниях (сравнительное изучение радиоизотопной иммуноферментной техники). Тер.архив,1987, 8, 86-91.
- Сперанский А.И., Кепова З.В., Иванова С.М., Мелкумова К.Л. Клинико-иммунологическая характеристика стрептококкового фарингита у подростков. Эпидемиол. инф. болезни, 1999, 3, 26-31.
- Сперанский А.И., Красильникова О.А., Рязанцева Т.А., с соавт. Иммунологические исследования при острой ревматической лихорадке и ревматических пороках сердца. Вест. Росс. Акад. мед. наук. 1996, 11, 44 - 50.
- Сперанский А.И., Мелкумова К.Л., Мач Э.С.Пост-стрептококковый реактивный артрит (синдром или нозология). Матер. 5-го Конгр. педиатров России., М., 1999, 464-465.
- Тотолян А.А., Красильников И.А.Очередные теоретические и практические задачи изучения патологии стрептококков. Вестн.АМН СССР, 1989, 1, 3-10.
- Унификация лабораторных методов исследования, М., 1983.
- Bonilla J.A., Bluestone C.D. When aggressive treatment warranted? Postgrad.Med., 1995, 97(5), 61-62, 65-69.
- Bont L., Brus F., Dijkman-Neerincx R.H.M. et al. The clinical spectrum of post-streptococcal syndromes with arthritis in children. Clin.Exp.Rheumatol., 1998, 16, 750-752.
- Dajani A.,Taubert K.,Ferrieri P. et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on heumatic fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. Pediatrics, 1995, 96(4 Pt 1), 758-764.
- DeCunto C.L., Giannini E.N., Fink C.W. et al. Prognosis of children with post-streptococcal arthritis. Pediatr. Infect. Dis. J.,1988, 7, 683-686.
- Deighton C. β Hemolytic streptococci and reactive arthritis in adult. Ann.Rheum.Dis., 1993, 52, 475-482.
- Denny F.W., Perry W.D., Wannamaker L.W. Type-specific streptococcal antibody, J.Clin.Invest., 1957, 36, 1092-1100.
- Emery H., Wagner-Weiner L., Magilavy D. Resurgence of childhood post-streptococcal rheumatic syndromes. Arthr. Rheum., 1987, 30, suppl., 80.
- Fink C.W. The role of streptococcus in post-streptococcal reactive arthritis and childhood nodosa. J.Rheumatol.,1991, 18, suppl.29, 14-20.
- Friedberg C.K. Rheumatic fever in the adult: criteria and implication. Circulation, 1959, 19, 161-164.
- Gibbas D.L.,Broussard D.A. Poststreptococcal reactive polyarthritis - rheumatic fever or not (abstract). Arthr. Rheum., 1986, 29, suppl.4, 92.
- Gibofsky A.,Khanna F., Suh E., Zabriskie J.B. The fenetics of rheumatic fever: relationship to streptococcal infection and autoimmune disease. J.Rheumatol., 1991, 18, suppl. 30, 1-5.
- Gibofsky A., Zabriskie J.B. Rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis. Curr.Opin.Rheumatol., 1995, 7(4), 299-305.
- Goldsmith D.P., Long S.S. Streptococcal disease of childhood- a changing syndrom [abstract]. Arthr. Rheum., 1982, 25, suppl 4, 18.
- Hicks R., Yim G. Poststreptococcal reactive arthritis (PSRA) - a manifeststion of acute rheumatic fever (ARF), (abstr.). Arthr. Rheum., 1990, suppl 1.9, 33, 145.
- Homer C., Shulman S.T. Clinical aspects of acute rheumatic fever. J.Rheumatol., 1991, 18, suppl.29, 2-13.
- Kobayashi S., Tamura N., Acimoto T. et al. Pharyngitis.

- Acta Otolaryngol., (Stockh), 1996, suppl. 523, 206-211.
- 31 Monte Secadez R., Gonzalez-Gay M.A., Mateos Colino A. et al. Poststreptococcal reactive arthritis: a beginning complication of a common infection. *An.Med.Interna.*, 1997, 14(10), 523-524.
 - 32 28. Moon R.Y., Greene M.G., Rehe G.T., Katona I.M. Poststreptococcal reactive arthritis in children: a potential predecessor of rheumatic heart disease. *J.Rheumatol.*, 1995, 22(3), 529-532.
 - 33 29. Narin N., Keuteukeceuler N., Narin F., Doganavsargil E. Anticardiolipin antibodies in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. *Clin.Exp.Rheumatol.*, 1996, 14(5), 567-569.
 - 34 Schattner A. Poststreptococcal reactive rheumatic syndrome. *J.Rheumatol.*, 1996, 23(7), 1297-1298.
 - 35 Valtonen V.V., Leirisalo M., Pentikainen P.J. et al. Triggering infections in reactive arthritis. *Ann.Rheum.Dis.*, 1985, 88, 399-405.
 - 36 Zemel L.S., Hakonarson H., Diana D.J., Zabriskie J.B. Poststreptococcal reactive arthritis (PSRA): a clinical and immunogenetic analysis (abstr.). *J.Rheumatol.*, 1992, 19, suppl.33, 120.

Abstract

Poststreptococcal arthritis in teenagers

A.I. Speransky, K.L. Melkumova, S.M. Ivanova, E.S. Mach

During 1995-1999 autumn-winter periods 300 teenagers with signs of acute respiratory disease (ARD) were examined. 38% from them had group A β -hemolytic streptococcus (GABS) and elevation of anti-streptolysine-O antibodies titers what comply with definite streptococcal infection criteria. Arthritis was revealed and immunologically characterized in 35 teenagers with streptococcal pharyngitis. Pts with non streptococcal pharyngitis did not have arthritis. These results allowed to describe clinical and immunological signs of poststreptococcal arthritis for the first time in our land. These signs included asymmetrical non migrating arthritis lasting from 8 to 156 days with primary involvement of large (knee) and less frequently - small joints. Synovitis manifested with joint pain and swelling. It was confirmed by US examination and differed from migrating arthritis in acute rheumatic fever (ARF). According to WHO recommendations teenagers with definite streptococcal infection received combined treatment - single injection of bicillin-5 with subsequent treatment with fenoximethylpenicilline. Cultures and blood immunologic examination in a month and later after treatment gave negative results in 90,5% of pts. Described disease or syndrome associated with acute upper respiratory infection in teenagers differ from ARF.

Key words: *poststreptococcal arthritis, teenagers.*

Поступила 20.04.03