

Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога

Кузьмина Н.Н., Медынцева Л.Г., Белов Б.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

Контакты: Любовь Григорьевна Медынцева;
medincevalg@mail.ru

Contact: Lyubov Medyntseva;
medincevalg@mail.ru

Поступила 24.01.17

Представлены основные вехи многолетнего изучения динамики течения острой ревматической лихорадки (ОРЛ) у российского контингента больных разных возрастных групп, результаты исследования клинических вариантов болезни, разработки и внедрения методов ее диагностики, лечения, программ реабилитации и профилактики. Освещен путь успехов и разочарований в борьбе с ОРЛ, путь, на котором за каждым ответом следовал новый вопрос.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка; диагностика; лечение; профилактика.

Для ссылки: Кузьмина НН, Медынцева ЛГ, Белов БС. Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):125-137.

RHEUMATIC FEVER: SEMICENTENNIAL EXPERIENCE IN STUDYING THE PROBLEM. REFLECTIONS OF A RHEUMATOLOGIST Kuzmina N.N., Medyntseva L.G., Belov B.S.

The paper presents the main milestones of a long-term study of the time course of acute rheumatic fever (ARF) in a Russian contingent of patients from different age groups, the results of studying of the clinical types of the disease, developing, and introducing methods for its diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention programs. It highlights a path of successes and disappointments in the control of ARF, the way in which every answer is followed by a new question.

Key words: acute rheumatic fever; diagnosis; treatment; prevention.

For reference: Kuzmina NN, Medyntseva LG, Belov BS. Rheumatic fever: Semicentennial experience in studying the problem. Reflections of a rheumatologist. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):125-137 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-125-137>

*Все меняется, ничто не исчезает.
Публий Овидий Назон*

История развития учения о болезни в своем поступательном движении шла от простого к сложному. Знания о причинах острой ревматической лихорадки (ОРЛ) формировались от механистической гуморальной теории истечения из мозга едкой жидкости, распространяющейся по всему организму («rheuma» – течение, поток), активным представителем которой был римский врач Гален, к представлению о ней как о заболевании простудном. Выдвигались гипотезы о нервном происхождении ОРЛ, обсуждались метаболические нарушения вследствие избыточного скопления в организме кислот, а также возможность энтерального происхождения болезни – вследствие всасывания токсичных веществ из кишечника. Значительно позже было высказано предположение о роли инфекции в возникновении ОРЛ. Действительно, ряд клинических особенностей, свойственных ОРЛ (связь с ангиной, острое начало болезни, протекающее с высокой температурой, нарушением общего состояния больного), очень сближал его с другими инфекционными заболеваниями. Предпринимались попытки выделения возможного возбудителя. Часть исследователей получали при этом отрицательный результат, другие находили са-

мые разнообразные микробы: стрептококки, стафилококки, кишечную палочку и др. Длительно существовала вирусологическая и вирусно-стрептококковая теория развития болезни, сторонниками которой были известные российские ученые Г.Д. Залесский и Н.Н. Воробьева.

Не менее сложным был путь клинического осмысления болезни. Еще Гиппократ, живший в 460–377 гг. до н. э., которого часто называют «отцом медицины», в своих трудах подробно описал картину острого ревматического мигрирующего поражения суставов и заметил факт преимущественного возникновения заболевания у лиц молодого возраста.

Длительное время ОРЛ рассматривалась как болезнь суставов, пока российский ученый Г.И. Сокольский и французский интернист Буйо независимо друг от друга (1835–1838) не установили связь ревматизма с поражением сердца, и долго это заболевание заслуженно называлось «болезнью Сокольского–Буйо», а крылатое выражение Э.Ш. Ласега: «Ревматизм лижет суставы, а кусает сердце» вплоть до наших дней отражает драматизм течения болезни и его социальную значимость.

В дальнейшем ОРЛ оставалась предметом глубокого изучения большой плеяды отечественных и зарубежных исследователей-интернистов: Л. Ашоффа, В.Т. Талаева, М.Л. Скворцова, А.А. Киселя, Т.Д. Jones, Н.Д. Стражеско, С.П. Боткина, О.Д. Соколовой-Пономаревой, А.И. Нестерова, J.M. Stollerman, E.D. Kaplan, В.А. Насоновой, А.В. Долгополовой, Н.Н. Кузьминой, D. Zabricki и др.

В процессе продолжительных научных изысканий, практических наблюдений и исследований была доказана этиологическая принадлежность ОРЛ. В настоящее время ОРЛ является одной из немногих болезней ревматологического круга с четко установленным этиологическим агентом — β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) — и, по мнению академика А.И. Нестерова, представляет собой «своеобразный клинический вариант стрептококковой инфекции» [1].

ОРЛ проявляет себя как постинфекционное осложнение А-стрептококкового тонзиллита (ангины) или фарингита в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе (кардит), суставах (мигрирующий полиартрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, ревматические узелки), развивающееся у предрасположенных лиц, главным образом молодого возраста (7–15 лет), в связи с аутоиммунным ответом организма на антигены стрептококка и перекрестной реактивностью со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека (феномен молекулярной мимикрии) [2].

Являясь, по мнению ведущих зарубежных исследователей XX в., уникальным сердечно-сосудистым заболеванием, ОРЛ таит в себе много сюрпризов и загадок, которые касаются ее эпидемиологии, изменчивости клинических проявлений, как в острой, так и в подострой стадии болезни, формирования и течения приобретенных ревматических пороков сердца, своеобразия неврологических нарушений и исходов, что на протяжении долгого времени волновало умы клиницистов и ученых.

Таким образом, проблема ОРЛ, одного из древнейших заболеваний человечества, сохраняет свою актуальность и в настоящее время, оставаясь в центре внимания врачей, ученых и органов здравоохранения.

Что мы знаем об острой ревматической лихорадке?

Касаясь эпидемиологических аспектов ОРЛ, необходимо отметить, что она регистрируется во всех климатогеографических зонах, поражая преимущественно детское население. Наибольшие показатели распространенности и заболеваемости ОРЛ были зарегистрированы в довоенные и послевоенные годы. Однако исключительно интересен тот факт, что в годы войны (1941–1945) эти показатели значительно уменьшились и ОРЛ фактически в тот период не встречалась. Тем не менее в послевоенные годы первичная заболеваемость ОРЛ вновь достигла прежних значений, а ревматические пороки сердца (РПС) оставались в эти годы основной причиной смертности лиц молодого возраста.

В дальнейшем заболеваемость ОРЛ, по сведениям Всемирной организации здравоохранения, в экономически развитых странах начала снижаться, причем наиболее быстрыми темпами это происходило во второй половине

XX в., и в 80-е годы она составила 5 на 100 тыс. населения. Среди детей распространенность ОРЛ и хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) была зафиксирована на уровне 0,3–18,6 на 1000 школьников. Эти показатели в Российской Федерации в целом имели такие же закономерности снижения, держась в пределах 0,3 на 1000 детского населения с колебаниями в различных регионах от 0,2 до 0,8 в расчете на тот же показатель.

По данным Московского детского кардиоревматологического диспансера, распространенность ОРЛ в 1999 г. в Москве составила 0,07, а первичная заболеваемость — 0,01 на 1000 детского населения. Это были самые низкие показатели по России.

В положительной эволюции заболевания, безусловно, большую роль сыграли широкое использование современных методов лечения и профилактики. **По мнению ведущих ревматологов, проблема ОРЛ была близка к разрешению.**

Однако дальнейшая динамика статистических данных вновь показала новые не совсем понятные особенности развития ОРЛ. Вспышки болезни, неожиданно возникшие в конце XX в. в США и других странах мира, в том числе и в России [3–5], озадачили врачебное сообщество. Сообщалось, что рост заболеваемости ОРЛ в экономически развитых странах не был заранее спрогнозирован и стал полной неожиданностью не только для врачей широкого профиля, но и для ревматологов. Хотелось бы обратить внимание на тот факт, что хорошо известное в медицине правило влияния социальных факторов на возникновение и развитие вспышек ОРЛ в последние десятилетия было кардинально нарушено, так как заболевали в основном представители средних слоев населения.

Это позволило F.W. Denny [6] назвать ОРЛ «загадочным, интригующим заболеванием». В целом неожиданный подъем заболеваемости можно считать одним из «сюрпризов» ОРЛ.

Зарубежные исследователи рассматривали этот феномен как следствие многих факторов, в том числе:

- драматического роста распространенности стрептококковой инфекции;
- ослабления настороженности к последствиям рециркуляции вирулентных штаммов БГСА;
- отсутствия теоретических подходов к прогнозированию постстрептококковых заболеваний, в частности ОРЛ;
- недостаточности знания врачами клинической симптоматики активной фазы ОРЛ вследствие ее редкой встречаемости в последнее время.

В течение последних десятилетий глобальная отягощенность 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. Настораживает то, что количество ежегодно выявляемых больных с ХРБС во всем мире в значительной степени опережает число новых случаев ОРЛ и колеблется от 15,6 до 19,6 млн. Общемировая ежегодная летальность от ХРБС составляет 1,5%, достигая максимума в странах Азиатского региона — 3,3 % [7].

В Российской Федерации в 2014 г. первичная заболеваемость ОРЛ составила 1,8 на 100 тыс. детей в возрасте 0–14 лет и 2,7 на 100 тыс. всего населения. Распространенность ХРБС в 2014 г. достигла в указанных возрастных ка-

тегориях 11,8 и 118,4 на 100 тыс. населения соответственно [8], т. е. и здесь наблюдается значительный разрыв между вновь выявленными острыми и вновь выявленными хроническими формами ОРЛ. Следовательно, на протяжении многих десятилетий, несмотря на успехи в лечении и профилактике ОРЛ, острая фаза болезни диагностируется значительно реже, чем ее последствия.

Анализ результатов проведения многоцентровых исследований, осуществляемых под эгидой Американской кардиологической ассоциации (АКА), Всемирной федерации сердца (WHF), выполненных в последние годы, позволяет утверждать, что ОРЛ (по прежней терминологии — ревматизм) по-прежнему остается одной из актуальных проблем для большинства стран мира.

Нельзя не согласиться с постулатом J. Rotta [9] о том, что это заболевание не исчезнет, пока циркулирует стрептококк группы А, а популяция нашей планеты не может быть избавлена от него в течение нескольких последующих десятилетий.

В любом случае ясно, что ОРЛ и РПС по-прежнему будут привлекать пристальное внимание исследователей.

Прежде чем перейти к клиническим проявлениям заболевания и его диагностике, хотелось бы напомнить, каковы сущность и морфология ОРЛ.

Сущность ревматического процесса заключается в развитии сложного каскада изменений, при котором разветвляются различные по интенсивности и значимости воспалительные и пролиферативные процессы. В основе тканевых нарушений при ОРЛ лежит системная дезорганизация соединительной ткани в сочетании со специфическими пролиферативными и неспецифическими экссудативно-пролиферативными реакциями, а также поражение сосудов микроциркуляторного русла. Основным плацдармом патологических проявлений следует считать соединительную ткань, в первую очередь сердца.

Представители отечественной патоморфологической школы (В.Г. Талалаев, А.И. Струков, Н.Н. Грицман, М.А. Скворцов и др.) различали 4 фазы патологического процесса при ОРЛ: **мукоидное набухание, фибриноидные изменения, пролиферативные реакции и фазу склероза.**

Постулировалась возможность обратного развития патологического процесса в фазе мукоидного набухания, в то время как фибриноидные изменения представляли собой уже необратимую дезорганизацию соединительной ткани. Вот почему чрезвычайно важна ранняя диагностика ОРЛ, которая дала бы возможность быстрого подключения интенсивного терапевтического воздействия, способного обеспечить благоприятный исход заболевания.

Пролиферативная стадия болезни проявлялась формированием ревматических ашофф-талалаевских гранул, которые чаще всего располагались в периваскулярной соединительной ткани, интерстиции миокарда левого желудочка, сосочковых мышц, перегородки, а также в эндокарде, реже в наружной оболочке сосудов.

Согласно исследованиям М.А. Скворцова, крупнейшего патоморфолога, глубоко изучившего педиатрические аспекты заболевания, важным морфологическим субстратом поражения сердца при ОРЛ у детей считался неспецифический экссудативно-пролиферативный компонент воспаления, определявший в первую очередь клинические проявления заболевания и прямо пропорциональный степени активности патологического про-

цесса и выраженности кардита. Именно у детей это нередко проявлялось наличием клинически значимых симптомов кардита, вальвулита митрального и аортального клапанов, ревматического артрита, неврологических нарушений.

По результатам исследований последних лет отмечены достаточно значимые изменения в динамике формирования основных морфологических фаз заболевания. Так, наблюдения исследователей 80–90-х годов прошлого века (Г.Н. Богданова, Т.Е. Ивановская и др.) показали, что гранулемы в эти годы стали обнаруживаться значительно реже, а цикл формирования и рубцевания гранул сократился с 5–6 до 3–4 мес. Возможно, это и нашло отражение в модификации клинического «облика» ОРЛ, изменив так называемый патоморфоз заболевания.

Таким образом, сложный по своей структуре морфологический процесс, развертывающийся на фоне измененной реактивности организма, обуславливал многообразие клинических проявлений болезни. Кроме того, каждый временной период накладывал отпечаток на течение заболевания, его клинический симптомокомплекс.

Роль отечественных ученых

Хотелось бы подчеркнуть, что в изучение проблемы ОРЛ огромный вклад внесли отечественные терапевты: С.П. Боткин, Н.Д. Стражеско, М.П. Кончаловский, В.И. Талалаев, А.И. Нестеров, В.А. Насонова, Е.С. Мясо-едов, М.А. Скворцов, В.В. Анохин, Н.А. Шостак и их школы, педиатры: А.А. Кисель, В.П. Бисярина, О.Д. Соколова-Пономарева, Д.Д. Лебедев, А.В. Долгополова, А.Б. Воловик и их ученики, а также многие другие исследователи XX в.

Так, бесспорный приоритет в разработке диагностических критериев ОРЛ принадлежит крупнейшему отечественному педиатру А.А. Киселю, который в 1940 г. в своей монографии «Ревматизм у детей» дал блестящее описание основных проявлений ревматизма, назвав их абсолютным симптомокомплексом болезни. К ним относятся: полиартрит, поражение сердца, хорея, анулярная эритема, ревматические узелки.

Несколько позднее, в 1944 г., критерии для распознавания ОРЛ были сформулированы и опубликованы американским исследователем Т.Д. Jones. Основные положения критериев с успехом используются педиатрами и терапевтами на протяжении многих лет.

Существенные дополнения в диагностические критерии были сделаны в 1961 г. А.И. Нестеровым, который внес в число основных признаков наличие ревматического анамнеза и положительных результатов терапии *ex juvenilibus*, а также расширил группы дополнительных критериев за счет показателей С-реактивного белка (СРБ), α -2, γ -глобулинов, сывороточных мукопротеинов, стрептококковых антител и др. В таком виде критерии много лет применялись в нашей стране, являясь уникальным диагностическим инструментом.

Однако В.А. Насонова и И.А. Бронзов еще в 1978 г. отмечали, что «описанные критерии сыграли и несомненно играют большую роль в разработке более четких требований к диагностике ревматизма, в его дальнейшем обособлении из группы сходных синдромов и заболеваний. Вместе с тем имеются и справедливые указания на то, что рекомендуемые сочетания синдромов и симптомов не всегда гарантируют достоверность диагностики» [10].

Необходимо отметить, что критерии Джонса также подвергались АКА неоднократной модификации в связи с изменчивостью течения болезни, появлением новых научных сведений об этиопатогенезе ОРЛ. Такие пересмотры были осуществлены в 1956, 1965, 1982, 1992 гг.

Результаты исследований последних лет побудили экспертов АКА к очередному пересмотру критериев, итоги которого и были опубликованы в мае 2015 г. [11].

Основанием для этого явились:

- эпидемиологическая ситуация с ОРЛ в разных странах,
- клинический полиморфизм заболевания,
- повсеместное внедрение эхокардиографии (ЭхоКГ) в широкую клиническую практику.

Следует признать заслугу разработчиков – экспертов АКА, отметив, что данный вариант пересмотренных критериев является несомненным шагом вперед в плане совершенствования распознавания ОРЛ; однако имеется ряд позиций, которые, на наш взгляд, требуют коррекции.

Какие же моменты мы считаем положительными?

Безусловно, это указание на необходимость определения риска развития ОРЛ у каждого пациента, с обязательным учетом эпидемиологической ситуации в регионе его проживания; доказанность связи особенностей клинической картины заболевания с перенесенной инфекцией глотки, вызванной БГСА, подтвержденной микробиологическими и/или иммунологическими методами; обязательность верификации вальвулита как проявления клапанного поражения с помощью доплеровской ЭхоКГ и, в частности, выделение категории субклинического кардита.

Согласно представлению АКА **субклинический кардит** может быть диагностирован в тех случаях, когда классическая аускультативная симптоматика отсутствует или не распознается врачом, а симптомы клапанного поражения выявляются только при проведении доплеровской ЭхоКГ.

Нам чрезвычайно импонирует этот раздел модифицированных критериев АКА в силу того, что значение доплеровской ЭхоКГ при диагностике ревматического поражения сердца было высоко оценено российской школой ревматологов с первых лет ее применения.

Еще в 1983–1985 гг. Г.И. Сторожаковым, Н.М. Ворониной, Е.И. Полубенцевой и соавт. разработаны и внедрены ЭхоКГ-характеристики клапанного поражения при ОРЛ. Уже в 2003 г. признаки митральной и аортальной регургитации, выявляемые при доплеровской ЭхоКГ, были включены в состав **малых диагностических критериев ОРЛ, модифицированных Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» (АРР)**.

Вместе с тем при анализе переработанных критериев возникло несколько замечаний. Первое касается различного подхода к диагностике ОРЛ в зависимости от степени риска в популяции. Конечно, понятно стремление авторов к устранению гипердиагностики в популяциях с низкой частотой ОРЛ и гиподиагностики в популяциях высокого риска. Однако в странах, где имеются достаточные различия по частоте ОРЛ и ХРБС, например в Российской Федерации, применение вышеуказанного принципа представляется неоправданным; кроме того, на наш взгляд, патоморфоз ОРЛ в современных условиях заключается в изменении выраженности симптомов в рамках сохраняющегося клинического набора основных признаков болезни.

Выделение групп высокого и низкого риска требует применения дифференцированной тактики в обследовании этих категорий больных и определенного алгоритма их лечения.

Второе связано с некоторыми морфологическими характеристиками вальвулита, в частности, митрального клапана («болтающаяся митральная створка», разрыв хорд и т. д.). Подобная морфологическая ЭхоКГ-картина, согласно нашему опыту, свойственна пациентам с инфекционным эндокардитом, может также встречаться при миксоматозной дегенерации створок и подклапанных структур. Третье касается значимости результатов доплеровского ЭхоКГ-исследования в диагностике клапанных поражений при ОРЛ. Безусловно, подтверждением или опровержением наличия ревматического поражения клапанов сердца может служить только качественно выполненная доплеровская ЭхоКГ с точной интерпретацией результатов опытным специалистом.

Возвращаясь к истории, следует напомнить, что вторая половина XX в. ознаменовалась чрезвычайно тяжелым течением ОРЛ.

«Ревматизм не принадлежит к числу тех заболеваний, которые проносятся ураганом эпидемий, — писал А.И. Нестеров. — Он не поражает воображение статистикой смертельных катастроф, как инфаркт миокарда и гипертоническая болезнь. Это заболевание не привлекает всеобщего внимания в связи с кажущейся безнадежностью... как злокачественные опухоли. Эти обстоятельства, трудности диагностики и несовершенство современного учета приводят к недооценке действительной опасности и тяжелейших последствий ревматизма для здоровья народа» [1].

Действительно, у подавляющего большинства больных в тот период болезнь приводила к раннему формированию сложных (сочетанных и комбинированных), зачастую некурабельных пороков сердца, протекающих с выраженной недостаточностью кровообращения, приводящих нередко к летальному исходу как у взрослых, так и у детей.

Социальная значимость ревматизма нашла свое отражение в создании в 1958 г. по инициативе академика А.И. Нестерова в РСФСР Научно-исследовательского института, получившего название **Института ревматизма**, ставшего впоследствии центром отечественной ревматологической науки.

Уникальность института заключалась в том, что наряду с терапевтическими койками было создано детское отделение. Таким образом, здесь могли одновременно лечиться пациенты самого разного возраста (от детей 3 лет до пожилых людей). Перед институтом встали крупномасштабные задачи теоретического и клинического плана, по разработке важнейших вопросов, касающихся различных аспектов ОРЛ, а именно — этиопатогенеза, клинических проявлений заболевания, его лечения и профилактики.

Хотелось бы подробнее остановиться на клинической картине ОРЛ в различные периоды XX в.

Выраженный клинический симптомокомплекс, т. е. истинную клиническую картину ОРЛ, мы наблюдали в 60-е и 70-е годы XX в.

Наш многолетний клинический опыт, а также опыт других отечественных и зарубежных исследователей позволил выявить четкую возрастную закономерность в развитии первичной ОРЛ. Двух- или трехлетние дети заболе-

вали ОРЛ крайне редко. В более старшем возрасте заболеваемость ОРЛ возрастала, достигая максимума у детей 10–14 лет и подростков. Было установлено, что возрастная реактивность оказывает влияние не только на развитие заболевания, но и на формирование клинической картины в целом.

Наличие различной остроты патологического процесса и степени его выраженности, как у детей, так и у взрослых, позволило академику А.И. Нестерову выделить три степени активности: максимальную, умеренную и минимальную. Степень активности определялась с учетом клинических данных, результатов функционального (электрокардиография – ЭКГ, фонокардиография, рентгенография) и лабораторного (показатели воспалительной активности) обследования. В зависимости от степени активности применялись дифференцированные терапевтические комплексы.

Основной отличительной чертой ОРЛ у детей всегда являлось наличие более отчетливого экссудативного компонента воспаления. Это находило отражение в клинических проявлениях заболевания, а именно – в более частом поражении сердечно-сосудистой системы, сопровождающемся выраженным ревмокардитом, протекающим с обширным поражением клапанного аппарата, перикарда, вовлечением в патологический процесс других серозных оболочек в виде полисерозита, поражения легких, почек, абдоминального синдрома и т. д. У таких больных нередко наблюдались недостаточность кровообращения, а процент исхода заболевания в порок сердца достигал 80–90. Чаще встречались экстракардиальные проявления, такие как полиартрит, хорея, аннулярная эритема, ревматические узелки, отражавшие высокую клиническую активность, были свойственны частые рецидивы заболевания. Характерно, что у пациентов раннего возраста болезнь рецидивировала чаще.

Изложенное позволяет утверждать, что ОРЛ в детском возрасте в 60–70-е годы XX в. характеризовалась многосимптомностью и полиморфизмом клинических проявлений, протекала тяжелее, чем в других возрастных группах с преобладающей максимальной активностью патологического процесса. На основании многолетних наблюдений более 4 тыс. пациентов были включены в научные программы по разработке вопросов клинических проявлений, особенностей течения заболевания в различных возрастных группах, их лечения и профилактики.

С целью повышения надежности распознавания, а также улучшения качества обработки постоянно возрастающего объема информации медицина стала все шире использовать достижения точных наук: математики, теории информации и кибернетики. К тому времени уже были накоплены сведения о распознавании ряда заболеваний с помощью программ медико-кибернетической диагностики. Это были работы Н.М. Амосова, М.Л. Быховского и А.А. Вишневого, Л.И. Беневоленской и соавт., а также многих других исследователей.

Логическая структура «машинного» диагноза не противоречила логике «живого» врачебного мышления, так как предполагала выполнение тех же процедур, а именно – получение и переработку информации, т. е. осуществлялась по определенному алгоритму. Нами был использован «распознающий алгоритм» «обобщенного портрета класса», разработанный в Институте проблем управления АН СССР.

В итоге большой работы были сформулированы рекомендации, которые уже не требовали использования электронно-вычислительных машин (ЭВМ) и математической подготовки врачей, были разработаны критерии для оценки степени выраженности кардита: ярко выраженный, умеренно выраженный и слабо выраженный. Знание этого вопроса давало нам основания для проведения адекватной терапии с прогнозируемым лучшим исходом. Несколько позднее, также с помощью кибернетических приемов и ЭВМ, были разработаны прогностические таблицы для предсказания исхода первичного ревмокардита.

Внедрение в практическое здравоохранение таблиц позволило улучшить распознавание первичного ревмокардита, снизить процент диагностических ошибок, а также уменьшить частоту формирования пороков сердца с помощью назначения оптимального лечения. Однако наличие «квалифицированного консультанта» в виде таблиц не исключало решающей роли специалиста, распознающего наличие того или иного симптома или синдрома.

На обширном материале были выполнены серия докторских (Е.Н. Максакова, Н.Н. Кузьмина, Е.С. Лепская, Б.П. Шох, В.В. Шедов), а также ряд кандидатских диссертаций, результаты которых внедрены в практическое здравоохранение.

Материалы исследований широко освещались на конференциях, съездах, конгрессах в нашей стране и за рубежом. Была разработана программа противовоспалительной терапии, включая впервые использованные в 50-х годах XX в. именно при данной патологии глюкокортикоиды, что привело к значительному снижению выраженности системных поражений, исчезновению катастрофических форм кардита, тяжелого поражения центральной нервной системы – от распространенной малой хорей до «хореических бурь». Эрадикация БГСА в период острой фазы ОРЛ посредством применения препаратов пенициллинового ряда в совокупности с проведением в жизнь научно обоснованной первичной и вторичной бициллинопрофилактики, а также создание системы этапного наблюдения за больными (стационар, санаторий, поликлиника) резко изменили уровень первичной заболеваемости ОРЛ и более чем в 3,5 раза уменьшили частоту рецидивов.

Успехи были бесспорны. Однако все ли это можно связать только с научными достижениями? Несомненно, что и само заболевание внесло свои коррективы.

В клинических проявлениях ОРЛ во второй половине (80–90-е годы) XX в. наблюдалась положительная эволюция основных признаков.

Кардит

Как уже неоднократно указывалось, ведущим проявлением заболевания, определяющим тяжесть его течения и исход, всегда являлось поражение сердца – ревмокардит. Ревматический кардит встречался в эти годы еще у подавляющего числа детей (80–85%). При этом у 1/5 из них он протекал изолированно, в виде так называемой кардиальной формы, которая всегда была более сложной для диагностики, у остальных – сочетался с полиартритом или хореей [12].

Одной из важнейших проблем ОРЛ было изучение первичного ревмокардита. Его широкое исследование открывало перспективы раннего распознавания заболева-

ния, назначения оптимального лечения, предупреждения формирования порока сердца в исходе болезни с целью достижения практического выздоровления ребенка. Это было нашим самым заветным желанием. Детская клиника прицельно занималась этой проблемой. Под нашим наблюдением находились 450 детей с первой атакой заболевания. Диапазон клинических проявлений первичного ревмокардита был очень широким: от слабовыраженного, протекающего с явлениями очагового миокардита или минимальными признаками эндокардита, что встречалось не часто, до ярко выраженного кардита с клинической картиной панкардита или сочетанным вовлечением клапанного аппарата сердца.

Каковы же были клинические проявления у этой категории больных?

Симптоматика ревмокардита во многом определялась преимущественным поражением той или иной оболочки сердца – миокарда, эндокарда, перикарда. Однако в связи с трудностями разграничения поражения отдельных оболочек сердца в клинической практике широкое распространение получил термин «ревмокардит». Его диагностика основывалась главным образом на объективных данных, так как субъективные жалобы в детском возрасте нередко отходили на второй план и только у 4–6% детей при тщательном расспросе выявлялись неприятные ощущения в области сердца в начале заболевания, а также повышенная утомляемость, особенно после школьных занятий.

К ранним симптомам первичного ревмокардита относились нарушение частоты сердечных сокращений в виде тахикардии (30–40%) или брадикардии (20–30%), у 80–85% больных в дебюте заболевания отмечалось умеренное расширение границ сердца, определяемое как клинически, так и рентгенологически, при аускультации у подавляющего большинства пациентов обнаруживалось ослабление (приглушение) тонов сердца. Достаточно часто при первичном ревматическом поражении сердца определялись дополнительные III (40–75%), реже – IV (15–25%) тоны.

К наиболее постоянным признакам заболевания относилось появление патологических шумов. В зависимости от преимущественного поражения миокарда или клапанного эндокарда шум имел различную локализацию, интенсивность, длительность, тембр и проводимость.

Необходимо подчеркнуть, что приоритетом отечественных педиатров явилось выделение в общей клинической картине первичного ревмокардита компонента клапанного поражения (А.Б. Воловик, Е.С. Лепская, Н.П. Варик, А.В. Долгополова, Н.Н. Кузьмина и др.). Это было принципиально важным, так как именно у детей с вальвулитом чаще всего формировались РПС. Особое значение в распознавании клапанного поражения всегда принадлежало качественной (звуковой) характеристике впервые появившегося шума. Так, при эндомиокардите с поражением митрального клапана систолический шум обычно был продолжительным, имел дующий оттенок, лучше всего прослушивался в зоне проекции митрального клапана и на верхушке, нередко проводился влево за пределы сердечной области, усиливаясь в положении на левом боку и после нагрузки. Эти звуковые особенности позволяли интерпретировать этот шум как эндокардиальный.

Следует отметить, что при митральном вальвулите одновременно с систолическим шумом мог выслушиваться

ся мезодиастолический шум, который появлялся в разгар ревмокардита и под влиянием активного лечения довольно быстро исчезал, что позволяло расценивать его как проявление первичного ревмокардита («шум текущего кардита»). Вальвулит аортального клапана клинически характеризовался так называемым льющим диастолическим шумом вдоль левого края грудины.

На ЭКГ при ревмокардите нередко регистрировались тахикардия, брадикардия и дыхательная аритмия; выявлялись миграция водителя ритма, удлинение атриовентрикулярной проводимости I и, значительно реже, II степени, интерференция с диссоциацией; нарушение биоэлектрических процессов в миокарде желудочков (70–75%).

У детей с выраженным вальвулитом митрального клапана на ЭКГ нередко отмечались признаки острой перегрузки левого предсердия с митрализацией зубцов *P*. У части больных эти изменения сочетались с начальными симптомами увеличения левого желудочка. При вальвулите аортального клапана на ЭКГ нередко регистрировались признаки диастолической перегрузки левого желудочка.

Рентгенологическое исследование несомненно помогало диагностике. У пациентов с митральным вальвулитом оно выявляло «митральную» конфигурацию сердца за счет выполнения «тали» сердца ушком левого предсердия, увеличение размеров обеих левых сердечных камер. У отдельных больных имелись признаки нарушения легочной гемодинамики по типу венозного застоя при митральной и аортальной недостаточности и тенденции к артериальной гипертензии при митральном стенозировании. Для вальвулита аортального клапана были характерны горизонтальное положение и аортальная конфигурация сердца, преимущественное увеличение размеров левого желудочка, относительное усиление пульсации его и аорты.

С 1980 г. мы получили возможность выполнения ультразвукового исследования сердца (ЭхоКГ), которое позволяло объективизировать клапанное поражение (Г.И. Сторожаков, Н.Н. Кузьмина, Н.М. Воронина).

При вальвулите митрального клапана с помощью М-сканирования у 75% детей выявлялись утолщение и «рыхлость» эхосигнала от створок и хорд клапана. Примерно у 1/3 пациентов была ограничена подвижность задней створки, уменьшена систолическая экскурсия сомкнутых митральных створок. Нередко обнаруживалось небольшое пролабирование створок в конце систолы, свидетельствующее о поражении подклапанного аппарата. Ультразвуковое исследование в М-режиме выявляло мелкоамплитудное диастолическое трепетание митральных створок у 50% детей с аортальным вальвулитом. У части больных обнаруживалось утолщение эхосигнала от створок аортального клапана (Г.И. Сторожаков, Н.Н. Кузьмина, Н.М. Воронина, Л.Г. Медынцева и др.).

Использование аппаратуры нового поколения, а именно – для доплеровской ЭхоКГ, позволило Е.И. Полубенцевой в 1993–1995 гг. дополнить критерии ревматического эндокардита, которые с успехом могли быть применены в любой возрастной группе. Согласно ее наблюдениям, ревматический эндокардит митрального клапана включал следующие признаки: краевое булавовидное утолщение передней митральной створки; гипокинезию задней митральной створки; митральную регургитацию; переходящий куполообразный изгиб передней митральной створки.

При доплеровской ЭхоКГ аортального клапана отмечались ограниченное краевое утолщение створок, их преходящий пролапс и аортальная регургитация.

Кроме того, в 1995 г. Е.И. Полубенцевой были опубликованы результаты исследования группы больных, включающей пациентов детской клиники Института ревматологии РАМН, у которых был описан выявляемый при доплеровской ЭхоКГ симптомокомплекс **афоничного кардита**. Впервые даны гемодинамические характеристики такого поражения, при котором регургитация могла быть аускультативно не верифицирована даже опытным специалистом. Данный феномен был назван автором **ревматическим кардитом без органического шума**. Таким образом, по сути симптомокомплекс субклинического кардита, клинико-эхокардиографические признаки которого даны в публикации АКА (2015), был описан российскими специалистами значительно ранее.

В целом в 80–90-е годы XX в. мы наблюдали положительную эволюцию ОРЛ. Преобладало острое течение заболевания с высокой и умеренной степенью активности и значительной частотой экстракардиальных поражений, превышавшей 80%. Процент формирования пороков сердца в исходе ОРЛ был достаточно высоким (30,4), вместе с тем отмечено достоверное снижение частоты их развития у детей, имевших в острой фазе заболевания симптомокомплекс вальвулита (46,2%).

Высокий процент исхода ОРЛ в порок можно объяснить тем, что в нашей практике в научные разработки включались пациенты с абсолютно достоверным диагнозом ОРЛ, основным «большим» критерием которой был кардит. Вместе с тем внедрение в терапевтическую практику новых терапевтических комплексов, в частности дифференцированное использование глюкокортикоидов, позволило в значительной степени снизить частоту формирования РПС и степень их выраженности: с 80–90% в 60-е годы до 46,2% в 80–90-е годы.

В структуре клапанных поражений преобладал вальвулит митрального клапана с увеличением частоты вовлечения в процесс подклапанных структур в острой фазе заболевания (1/4 больных с вальвулитом митрального клапана) и формированием у 13% пролапса митрального клапана (ПМК) ревматической природы.

Катамнестическое наблюдение выявило медленное прогрессирование клапанных поражений у 1/3 больных с развитием митрального стеноза комиссурального типа и длительным сохранением компенсации порока. В этот период у 15% больных нами впервые было отмечено пролонгированное течение суставных поражений (до 2–3 нед), потребовавших тщательного диагностического поиска [12].

Новой страницей в изучении ОРЛ явилась проблема **«солдатского ревматизма»**.

Из воспоминаний В.А. Насоновой: *«...В 1970–80 гг. в армии наблюдались вспышки ОРЛ. Институт ревматизма подписал договор с военно-медицинским управлением Московского военного округа, и к нам начали госпитализировать заболевших солдат. Это была классическая картина ОРЛ, напоминавшая таковую у детей в прошлые годы»*.

В клинике Института пролечены 200 солдат-новобранцев в период 1978–1983 и 1989–1990 гг. (Б.С. Джузенова, В.А. Насонова). Клиническая картина ОРЛ характеризовалась особой яркостью симптоматики и максимальной выраженностью лабораторных показателей воспалитель-

ной активности процесса. У 86% больных ОРЛ обнаружены клинико-эпидемиологические и иммунологические доказательства перенесенной БГСА-инфекции. К особенностям суставного синдрома, по мнению авторов, следует отнести нередкое вовлечение в патологический процесс мелких суставов стоп и кистей, а также грудно-ключичных и крестцово-подвздошных сочленений, что свидетельствовало о генерализованном характере поражения опорно-двигательного аппарата. Кардит, наблюдавшийся у 96,5% больных, характеризовался сочетанием субъективных (боли в сердце, перебои, одышка) и объективных (систолический и мезодиастолический шумы, нарушения ритма и проводимости на ЭКГ) признаков. В то же время увеличения размеров сердца и значительных гемодинамических нарушений не наблюдалось. На основании непосредственных и отдаленных результатов исследования была продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин, диклофенак), сопоставимая с таковой при лечении преднизолоном. Однако, несмотря на активную противовоспалительную терапию с первых дней развития болезни, у 20% больных не удалось предотвратить формирование пороков сердца при всех вариантах лечения.

В 1987 г. известный американский педиатр профессор F.W. Denny отметил: *«Мы воспитали целое поколение молодых врачей, которые никогда не видели ни одного случая ОРЛ и, следовательно, не знают, как она выглядит, и имеют очень слабое представление о том, как ее диагностировать»*.

В то же время изучение проблемы ОРЛ у новобранцев *«послужило для всех нас очень хорошей клинической школой и позволило значительно приблизиться к пониманию сущности этой болезни»* (В.А. Насонова).

Таким образом, в 80–90 годы прошлого века в России, как и во многих странах мира, наблюдалась явная положительная динамика в течении ОРЛ. Смягчение клинических проявлений кардита улучшало прогноз заболевания, однако значительно усложняло его диагностику.

Хотелось бы сказать несколько слов о **диагностике РПС**.

В отличие от прошлых десятилетий, формирование пороков сердца после первичного ревматизма (ОРЛ) в 80–90-е годы XX в. встречалось в 2,5 раза реже, и частота развития РПС составляла в эти годы от 25 до 30% (Н.Н. Кузьмина, Л.Г. Медынцева, Б.П. Шох). Это можно было объяснить метаморфозами заболевания и положительной его эволюцией.

Многолетнее катамнестическое наблюдение, проведенное нами, позволяло констатировать два основных пути формирования порока сердца у детей:

- 1) порок сердца являлся следствием перенесенного вальвулита и развивался в течение ближайших 1–3 лет после ревматической атаки. Такой путь характерен для больных с ярко выраженным кардитом и высокой степенью активности патологического процесса;
- 2) формирование порока не зависело от характера перенесенной атаки и продолжалось спустя несколько лет после нее, что позволяло предположить в этом случае вторично-латентное (бессимптомное) течение ревматического процесса. Об этом свидетельствовали наличие светлого промежутка после первой атаки и отсутствие указаний на рецидивы за истекший период времени.

В спектре пороков сердца ведущее место в эти годы занимала нерезко выраженная недостаточность митрального клапана. В катамнезе у 5% пациентов происходило нивелирование ее симптоматики, что могло найти объяснение в возможности адаптационной перестройки внутрижелудочковой гемодинамики в период физического роста организма. Рецидивы заболевания усиливали проявления пороков и сопровождались развитием их сложных и комбинированных форм.

Следует отметить, что в структуре РПС у детей в последнее время, как и в прежние годы, преобладали пациенты с изолированными их вариантами, прежде всего с митральной недостаточностью. Реже встречались недостаточность клапанов аорты, сочетанные митрально-аортальные пороки и митральный стеноз.

Примерно у 7–10% (а по данным некоторых авторов – до 25–27%) детей после перенесенного первичного ревмокардита формировался ПМК (В.В. Сафронов, Н.М. Воронина, Л.Г. Медынцева, S. Uysal).

Интересным наблюдением, на наш взгляд, являлось отсутствие у 1/3 пациентов с ПМК ревматического генеза признаков недостаточности митрального клапана. Для ПМК ревматической природы было характерно наличие «неполного» симптомокомплекса ПМК (Л.Г. Медынцева).

Пороки сердца в конце XX в. отличались более медленным по сравнению с предыдущими десятилетиями темпом их формирования, нерезкой степенью выраженности и стойкой компенсацией на протяжении ряда лет. Возвратный ревмокардит, особенно в подростковом возрасте, утяжелял течение болезни, приводил к нарастанию частоты возникновения РПС до 40% и более, имел отчетливую тенденцию к усложнению порока.

Что можно сказать о ревматическом артрите?

В конце XX в. экстракардиальные проявления ОРЛ встречались достаточно часто, однако интенсивность их заметно уменьшилась. Суставной синдром наблюдался у 2/3 детей с первой атакой ОРЛ, сохранялись присущие ему ранее летучесть и поражение различного числа преимущественно крупных и средних суставов, реже регистрировался «синдром простыни». Ревматический артрит отличался кратковременностью и малой выраженностью, часто бывал редуцированным или имел пролонгированное течение. Преобладающей формой поражения являлся переходящий олигоартрит, реже моноартрит. У 10–15% больных развивались полиартралгии. Это позволяло сделать вывод о весьма широком спектре поражения суставов при ОРЛ на протяжении всего XX в.

При повторных атаках ревматический артрит встречался реже, но имел те же клинические особенности.

Ревматический артрит обычно сочетался с кардитом, но мог протекать изолированно.

Чем удивила нас хорея на протяжении XX века?

J. Stollerman считал хорею самым загадочным проявлением ОРЛ. Она встречалась у 12–17% больных ОРЛ, поражая преимущественно девочек в возрасте от 6 до 15 лет.

Заболевание чаще всего начиналось постепенно с неустойчивого настроения, астенизации ребенка, плаксивости, раздражительности, симптомов вегетативной дистонии. Позднее присоединялся основной симптомокомплекс – снижение мышечного тонуса, гиперкинезы, диско-

ординация движений. Гиперкинезы проявлялись беспорядочными, нестереотипными, насильственными движениями различных мышечных групп и сопровождались изменениями почерка, невняtnостью речи, неловкостью движений. Ребенку было трудно поднести ложку ко рту, самостоятельно пить и есть. Гиперкинетический синдром усиливался при волнении, исчезал во время сна. Чаще насильственные движения были двусторонними, реже односторонними по типу гемихореи. Выполнение координационных проб было затруднено. Обычно выявлялся положительный симптом «дряблых плеч» (при поднимании рук больного сзади за плечи голова глубоко погружалась между ними); отмечались втяжение подложечной области при вдохе (парадоксальное дыхание), задержка обратного сгибания голени при проверке коленного рефлекса (симптом Гордона). Встречались больные с настолько выраженной мышечной гипотонией, что они полностью обездвиживались. Такой симптомокомплекс получил название «паралитической формы», или «мягкой» хореи.

Во второй половине XX в. выраженность клинических проявлений хореи, так же как и других признаков ОРЛ, заметно уменьшилась, практически не встречались «хореическая буря» и «паралитическая форма».

Изолированная хорея (без поражения сердца), как правило, не давала повышения показателей воспалительной активности и титров антистрептококковых антител. По мнению А. Taranta, это является отражением длительного латентного периода после стрептококковой инфекции, за время которого указанные параметры нормализуются. Существует также точка зрения, согласно которой хорею вызывает слишком слабая и кратковременная стрептококковая инфекция. В то же время есть другой взгляд на взаимозависимость между хореями и стрептококковой инфекцией.

Мнения о частоте поражения сердца при хореи также различны. Чаще всего первая ее атака представляла собой изолированное проявление ОРЛ (85–90%), реже она сочеталась с кардитом и/или артритом, причем частота кардита при повторных атаках хореи возрастала.

Длительное катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими хорею, выявило у 7–10% через 7–8 лет формирование РПС при отсутствии клинически видимого обострения процесса. Некоторые исследователи, в частности G. Stollerman, полагали, что эти дети имеют субклинические признаки кардита, последствия которого могут быть выявлены позже. В статье американских авторов указывается на возможность субклинического течения кардита в условиях современной действительности. По нашим данным, формирование РПС после хореической атаки может быть связано именно с таким, не распознанным на ранних стадиях, проявлением кардита. Это совпадает с мнением американских исследователей.

В конце XX в. американскими учеными был описан синдром, обозначаемый аббревиатурой PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders associated with group A Streptococcal infection) – педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное с инфекцией, вызванной стрептококком группы А.

Типичными признаками этого синдрома являются: 1) обсессивно-компульсивные расстройства, навязчивые мысли и навязчивые движения; 2) дебют заболевания в препубертатном периоде (до 12 лет); 3) острое начало и приступообразное течение; 4) доказанная хронологиче-

ская связь с предшествующей БГСА-инфекцией глотки, подтвержденной микробиологическими и серологическими методами; 5) неврологические отклонения (гипермоторика, хореоформные гиперкинезы).

Назначение противострептококковой антибиотикотерапии приводило к быстрому уменьшению психоневрологической симптоматики.

Имеет ли этот синдром отношение к ОРЛ? Можно ли поставить знак равенства между синдромом PANDAS и тяжелой формой хореи, которую мы наблюдали у девочек-подростков в середине XX в.? Или это новая нозологическая форма? Пришло время ответить и на эти вопросы.

Что нового узнали мы об анулярной эритеме?

Кольцевидная эритема (анулярная сыпь) наблюдалась у 7–10% детей. Клинически она проявлялась бледно-розовыми кольцевидными высыпаниями, обычно не сопровождавшимися зудом или другими субъективными проявлениями. Эта сыпь не возвышалась над уровнем кожи, исчезала при надавливании. Локализовалась преимущественно на боковых поверхностях туловища, реже на руках и ногах.

Диагностическое значение анулярной эритемы в настоящее время несколько поколебалось, так как она нередко возникает при других инфекционно-аллергических заболеваниях и состояниях и в то же время может длительно рецидивировать (мы наблюдали это неоднократно).

Ревматические узелки в последние годы практически не встречаются, даже у детей с повторной ОРЛ, поэтому их диагностическое значение близко к нулевому. Но мы хорошо помним, что они проявлялись округлыми, плотными, варьирующими по размерам от нескольких миллиметров до 1–2 см безболезненными образованиями. Преимущественная их локализация — у мест прикрепления сухожилий, над костными поверхностями и выступами, в области коленных, локтевых, пястно-фаланговых суставов, на затылке, под апоневрозом.

Как уже указывалось, в конце XX в. поражение внутренних органов и серозных оболочек у детей с ОРЛ наблюдалось очень редко (у 5–7% больных) и проявлялось преимущественно в виде абдоминального синдрома в дебюте ревматической атаки. Боль в животе могла быть различной по своей выраженности и локализации, с быстрым обратным развитием симптомов на фоне антиревматической терапии.

Поражение легких (ревматическая пневмония, легочный васкулит, плеврит), почек (гломерулонефрит), наблюдавшиеся при тяжелом течении первой и повторных атак ОРЛ, в конце XX в. практически не встречались.

Лечение

Ревматология XX в. достигла бесспорных успехов в вопросах лечения ОРЛ, как у взрослых, так и у детей. Накопленный отечественными и зарубежными авторами опыт, основанный на знании важнейших этиопатогенетических особенностей заболевания и данных о фармакодинамике и фармакокинетике антиревматических средств, нашедший широкое освещение в мировой литературе, был положен в основу разработанного нами в XX в. комплексного лечения, включающего несколько этапов:

- I этап — пребывание ребенка в стационаре;
- II этап — долечивание больного в местном санатории;

- III этап — диспансерное наблюдение по месту жительства.

Такая терапия в детском возрасте была обеспечена в СССР стройной системой организации медицинских учреждений: стационары для больных ревматизмом детей, местные санатории (для Москвы — Красная Пахра, Быково и др.), поликлиническая сеть с обязательным наличием в ней ревматологических кабинетов.

Научная программа детского отделения была частью сформулированной институтом (А.И. Нестеров, Я.А. Сигидин, В.А. Насонова, А.В. Долгополова, Н.Н. Кузьмина и др.) целевой, многоцентровой программы по лечению ОРЛ, в выполнении которой принимали участие большое количество научных центров СССР.

Главной задачей такой программы являлось не только подавление активности патологического процесса, но и предупреждение формирования РПС. Наибольшие перспективы открывались в детском возрасте, где берет начало истоки болезни (Д.Д. Лебедев, В.П. Бисярина, P. Massell, K. Lorenz и др.).

Центральное же место в лечении занимала медикаментозная терапия. Врач того времени располагал небольшим количеством препаратов. Широкое распространение получила тогда ацетилсалициловая кислота, применявшаяся как в терапевтической, так и в педиатрической практике.

Реже, чем ацетилсалициловая кислота, применялись производные пиразолона (амидопирин, аналгин). Эти препараты обладали противовоспалительным действием. К сожалению, препараты пиразолонового ряда и салицилаты, наряду с противовоспалительным действием, оказывали ряд побочных эффектов. Поэтому они использовались с большой осторожностью, особенно у детей.

С середины XX в. в практику лечения ревматических заболеваний стремительно вошли глюкокортикоиды. Так, ошеломляющий результат был получен крупным американским исследователем Ф. Хенчем в 1949 г. при использовании в лечении ревматоидного артрита кортизола, стоящего в первом ряду среди гормональных препаратов.

Накопленные данные показали, что эти средства отличает глубинный механизм воздействия на факторы, ведущие к развитию аллергических и аутоаллергических реакций, а также непосредственно на воспалительный процесс.

Одновременно начались параллельные испытания гормонов при других ревматических заболеваниях, в том числе при ОРЛ. Наш институт был одним из первых в Советском Союзе, где были развернуты широкие научные исследования по оценке их эффективности и безопасности (А.И. Нестеров, Я.А. Сигидин, В.А. Насонова, И.А. Бронзов, Л.В. Иевлева, И.Н. Михайлова и многие другие).

После долгих дебатов, широкого обсуждения, анализа различных точек зрения, представленных преимущественно в зарубежной литературе, детское отделение приняло решение начать использование глюкокортикоидов при ОРЛ у детей (Д.Д. Лебедев, А.В. Долгополова, Н.Н. Кузьмина, Е.Н. Максимова, Л.С. Алексеев и др.). Тактика лечения включала использование небольших доз гормонов (0,5–0,7 мг/кг) в виде суточной дозы коротким курсом в 1–1,5 мес с постепенным снижением дозы препарата

и отменой его за этот срок. Эффект превзошел все ожидания. За весь период наблюдения в институте такую терапию получили более 500 детей в возрасте от 5 до 15 лет с первичным ревмокардитом.

Во время пребывания ребенка в стационаре активность патологического процесса быстро снижалась, что позволяло в ранние сроки применять в комплексном лечении физические тренировки. Важным элементом в стационаре была лечебная гимнастика (А.В. Долгополова, Л.С. Алексеев, С. Коларов). Назначенная в оптимальные сроки и правильно дозируемая лечебная гимнастика оказывала благоприятное влияние на организм ребенка

Стойкое улучшение состояния давало возможность переводить ребенка для долечивания в местный ревматологический санаторий. Задача местного санатория заключалась в том, чтобы путем применения соответствующего лечебно-охранительного режима, ряда терапевтических мероприятий добиться окончательного снижения активности ревматического процесса с его ремиссией и восстановлением функциональной способности сердечно-сосудистой системы (Е.И. Волкова, С. Коларов и др.). В целом санаторный этап реабилитации получил высокую оценку врачей, органов здравоохранения и родителей, которые охотно направляли туда своих детей. Местный санаторий являлся важным звеном этапной терапии ревматизма, которое позволяло умело сочетать лечебное действие природных факторов с другими видами восстановительной терапии.

Таким образом, разработанный отечественными педиатрами (А.А. Кисель, Д.Д. Лебедев, Н.И. Савватинская, З.И. Эдельман, Е.И. Волкова и др.) принцип этапной терапии ревматизма по существу представлял собой патогенетически обоснованную систему медицинской реабилитации детей, страдающих этим заболеванием (А.В. Долгополова, Б.П. Шох).

По данным А.А. Киселя, Д.Д. Лебедева, Е.И. Волковой, ревматизм у детей сразу не мог быть остановлен, а характеризовался медленным темпом развития, и только тщательное обследование ребенка позволяло выявить не закончившийся воспалительный процесс. В силу этого третьим, не менее важным, этапом комплексной реабилитационной терапии являлось диспансерное наблюдение. Большое значение на этом этапе имела профилактика рецидивов заболевания.

Огромную роль в отечественной ревматологии сыграло внедрение в клиническую практику бициллина-5, созданного в 1964 г. под руководством академика З.В. Ермольевой. Применение данного препарата, представляющего собой смесь 1,2 млн ЕД бензатин-пенициллина и 300 тыс. ЕД новокаиновой соли бензил-пенициллина, позволило существенно (в 4–17 раз) снизить частоту повторных ревматических атак и, следовательно, повысить продолжительность жизни больных с РПС. Отмечая несомненно большое медицинское и социальное значение бициллинопрофилактики, исследователи указывали и на недостаточную ее эффективность у 13–37% больных.

В качестве возможных причин данного явления фигурировали:

- а) «внешние» факторы (обострение очаговой хронической стрептококковой инфекции, недостаточно леченные интеркуррентные стрептококковые инфекции, нерегулярное введение бициллина-5);

- б) формирование и персистенция L-форм стрептококка, устойчивых к пенициллиновым антибиотикам;

- в) высокая аллергенность препарата, обусловленная входящей в его состав новокаиновой солью бензилпенициллина и влекущая за собой его отмену.

Дальнейшие работы показали, что безуспешное лечение стрептококковых инфекций и возникновение повторных ревматических атак, по всей вероятности, связаны с недостаточными концентрациями антибиотика, создаваемыми в крови больных на отдаленных сроках после внутримышечного введения общепринятой профилактической дозы. Так, проведенные сравнительные фармакокинетические исследования различных лекарственных форм бензатин-пенициллина свидетельствовали о том, что сывороточные концентрации свободного пенициллина, необходимые для ингибции А-стрептококка, сохранялись после инъекции бициллина-5 только в течение 7 дней, что не удовлетворяло требованиям, предъявляемым к препаратам, предназначенным для адекватной вторичной профилактики ОРЛ. В то же время опыт длительного мониторинга больных ХРБС продемонстрировал выраженный профилактический эффект экстенциллина при круглогодичном внутримышечном введении препарата в дозе 2,4 млн ЕД 1 раз в 3 нед в отношении А-стрептококковой инфекции глотки и повторных атак ОРЛ. В дальнейшем экстенциллин был рекомендован как препарат первого ряда для проведения качественной вторичной профилактики ревматической лихорадки.

Профилактика острой ревматической лихорадки в XXI в.

В настоящее время особое внимание обращается на вопросы качественной первичной профилактики ОРЛ, и в первую очередь – на современную диагностику и адекватную антимикробную терапию БГСА-ассоциированного тонзиллита/фарингита, постоянно находящиеся в фокусе внимания национальных и международных научных медицинских ассоциаций. Так, в течение пяти предыдущих лет увидели свет обновленные варианты рекомендаций, подготовленных группами экспертов АКА и Американской академии педиатрии, а также Американского общества инфекционных болезней.

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. Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при вызванном БГСА тонзиллите только при непереносимости как бета-лактамов, так и макролидов. Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов и ко-тримоксазола (бисептола) 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) необоснованно вследствие низкой природной противострептококковой активности этих препаратов. Фторхинолы второго поколения (так называемые респираторные – левофлоксацин, моксифлоксацин), несмотря на их высокую противострептококковую активность, не показаны для стандартного лечения БГСА-инфекции 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. Необходимо помнить, что данная группа препаратов имеет противопоказания для применения в детском возрасте.

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-ассоциированного тонзиллита/фарингита в закрытых и полужакрытых коллективах (военские 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, микроэмульсий и мицеллярных систем. Полагают, что внедрение данных технологий обеспечит явные преимущества, в первую очередь касающиеся фармакокинетики препарата, но это – дело ближайшего будущего.

Широко практиковавшееся ранее ежедневное применение эритромицина у больных с ОРЛ в анамнезе при непереносимости бета-лактамов антибиотиков в настоящее время нецелесообразно из-за повсеместного нарастающего резистентности А-стрептококка к макролидам. В качестве альтернативы у данной категории пациентов может рассматриваться своевременное курсовое лечение макро-

лидами каждого случая верифицированного А-стрептококкового тонзиллита/фарингита.

Несмотря на то что появившиеся в последние годы новые антибактериальные средства существенно расширили возможности антимикробной терапии БГСА-ассоциированного тонзиллита, они не решили данную проблему полностью. В связи с этим многие исследователи возлагают большие надежды на противострептококковую вакцину. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная 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 некротирующий 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-вакцинацию рекомендовали лишь 40% респондентов.

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.

Вклад академика В.А. Насоновой в развитие проблемы острой ревматической лихорадки

В 1970 г. академик В.А. Насонова встала за штурвал Института ревматологии и, будучи в течение 30 лет его директором, продолжала, наряду с другими заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, подагра), заниматься проблемой ОРЛ. Она внесла много нового, оригинального и принципиально важного в ее изучение.

В.А. Насонова горячо поддержала концепцию клапанного поражения сердца и, в частности, клинико-эхокардиографические критерии вальвулита митрального и аортального клапанов при ОРЛ, впервые разработанные в отечественной педиатрической ревматологии детским отделением нашего института. Посещая детскую клинику, она неоднократно говорила, что педиатры имеют дело с естественной моделью заболевания.

Несомненной заслугой В.А. Насоновой явилось внедрение в отечественную ревматологию вместо термина «ревматизм» терминологического обозначения «острая ревматическая лихорадка», которым в последние десятилетия пользовались зарубежные ревматологи. Это открыло принципиально новые возможности. Коллеги из разных стран теперь могли говорить на одном языке, вкладывая в это понятие одно и то же содержание, ученые могли более точно сопоставлять результаты научных исследований. В отличие от многих исследователей, В.А. Насонова утверждала, что характерным признаком поражения сердца при ОРЛ следует считать не миокардит или перикардит, а валь-

вулит митрального и/или аортального клапанов. В настоящее время это находит подтверждение в подавляющем большинстве зарубежных работ.

С именем В.А. Насоновой тесно связан последний вариант отечественной классификации ОРЛ. Она была инициатором, организатором и вдохновителем работы над ней. Неоднократные встречи, горячие дискуссии со многими учеными способствовали формированию классификации, которой мы пользуемся в настоящее время.

Подводя итоги...

Внедрение результатов многолетнего труда большого коллектива исследователей в практическое здравоохранение ознаменовалось значительными успехами в борьбе с ОРЛ. Первичная заболеваемость ОРЛ, по данным ряда исследователей, снизилась более чем в 100 раз, сократилась распространенность болезни, одновременно произошло смягчение клинических проявлений ОРЛ, резко упала летальность.

Согласно высказываниям академика В.А. Насоновой, *«трудно назвать какое-либо другое заболевание, статистические материалы которого за относительно короткий срок претерпели бы столь ошеломляющие изменения»*.

Патоморфоз ОРЛ в XXI в. несомненно привел к улучшению прогноза, но в то же время значительно затруднил диагностику заболевания и правильную интерпретацию основных проявлений ОРЛ: кардита, артрита, хореи, что потребовало значительного расширения диагностического поиска.

Существенным вкладом в изучение проблемы ОРЛ явилась разработка многоцентровой программы по выяснению влияния возрастной реактивности на течение ОРЛ в широком диапазоне: от детей и подростков до взрослых и пожилых людей. Выявлены особенности течения болезни в детском возрасте. Выполнение этой программы обогатило ревматологию, особенно педиатрическую, новыми данными.

Конец XX и начало XXI в. — это время внедрения в медицину новых технологий, в том числе совершенствования методов доплеровской ЭхоКГ. «Эра эхокардиографии» значительно расширила возможности клинициста в ранней диагностике поражений сердца, способствуя подбору своевременной противоревматической терапии, улучшая прогноз заболевания.

Надо сказать, что наряду с колоссальными успехами в сложной проблеме ОРЛ имеются нерешенные вопросы.

Так, следует помнить о естественном течении ОРЛ, которая может характеризоваться волнообразностью своих проявлений. Нельзя забывать и об эволюции стрептококковой инфекции, которая способна проявить свою мощь в любое время, что может сопровождаться ростом заболеваемости ОРЛ.

Необходимо понимать, что выросло целое поколение врачей, которые не видели больных с истинной ОРЛ, и поэтому сейчас, в XXI в., как никогда актуально звучат слова мыслителя средневековья Парацельса: *«Болезнь не может приспособливаться к знаниям врача»*.

Послесловие

Анализируя и обобщая более чем полувековой (1960–2015) опыт наблюдения за большой когортой пациентов (несколько тысяч детей и взрослых), страдающих ОРЛ, оценивая вопросы эпидемиологии, клинические

проявления заболевания, результаты широкого спектра дополнительных методов обследования (лабораторные, инструментальные) с применением кибернетических приемов и ЭВМ, мы выявили большой спектр глобальных, разноплановых изменений, которые коснулись распространенности, заболеваемости ОРЛ, летальности при ней. Выявлены изменения клинического облика болезни на протяжении большого промежутка времени.

Никакое другое ревматическое заболевание не показывало таких ошеломляющих положительных результатов. ОРЛ преподнесла нам много сюрпризов, приготовила много загадок. И все это мы видели своими глазами.

Чем же еще нам запомнился XX век? Во-первых, бесспорной положительной эволюцией ОРЛ, главным образом, со стороны клинического симптомокомплекса, в первую очередь — диагностических критериев, используемых нами в течение этого времени. Так, среди критериев ОРЛ отдельные симптомы и признаки исчезли полностью и не встречаются последние 15–20 лет. К ним относятся прежде всего ревматические узелки. Можно ли понять, почему этот признак-симптом исчез первым — или этот вопрос останется загадкой?

Следующий основной критерий ОРЛ, кольцевидная эритема, стал встречаться значительно реже. Однако мы наблюдали пациентов с рецидивирующей анулярной сыпью при очень скромных других клинических симптомах заболевания.

Очень интересная метаморфоза произошла с артритом. Хотя до последнего времени сохранялся его летучий болевой характер («синдром простыни»), число пораженных суставов стало значительно меньше, вплоть до моноартикулярных форм. Иногда процесс принимал пролонгированное течение, поражая преимущественно кисти пациента, что дало основание обсуждать коморбидность двух состояний — ОРЛ и ювенильного артрита. Что это — не совсем понятная особенность течения ОРЛ или только данного симптома?

Большие изменения произошли в облике выраженного кардита с ранним формированием в его исходе сложных пороков сердца. Ярко выраженный кардит, который был бичом в странах с высоким и средним уровнем заболеваемости ОРЛ, в последние 10–15 лет встречается крайне редко. Совершенствование возможностей ЭхоКГ-исследований позволило расширить диапазон распознавания ревматического поражения сердца, что в значительной степени способно улучшить прогноз заболевания путем раннего применения лечебных и профилактических методов воздействия на болезнь. Однако остается вопрос: связано ли наблюдающееся в настоящее время субклиническое течение кардита только с расширением наших диагностических возможностей?

Самым интригующим проявлением ОРЛ на протяжении всего XX в. оставалась хорея. Она, как и другие признаки этого заболевания, несомненно проделала положительную динамику. Ее особенностью явилось то, что в последние годы она чаще всего поражала детей, перенесших перинатальную энцефалопатию и нередко имеющих функциональные тики. Это позволило нам говорить о сочетании или коморбидности указанных состояний.

Важное место в ряду дифференциально-диагностических состояний занял синдром PANDAS, который с момента своего описания стал весьма популярной концеп-

туальной моделью среди практикующих врачей и исследователей. Однако многочисленные попытки установить его частоту среди детей с тиками и обсессивно-компульсивными расстройствами 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 обсессивно-компульсивных расстройств в ходе дальнейшего течения болезни. Кроме того, у указанных больных не выявлено корреляций между наличием антител к базальным ганглиям, повышением уровня цитокинов в ликворе и обострением неврологической симптоматики. Остается нерешенным вопрос о длительном профилактическом применении антибиотиков (например, у больных с ревматической хореой). 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.

Хотелось бы подчеркнуть, что полувековой опыт изучения ОРЛ открыл нам глаза на многие особенности ее те-

чения. Но не меньше задач остаются нерешенными. Чем еще удивит нас ОРЛ в XXI в.? Сохранит ли она свою уникальность или поставит перед нами новые вопросы?

Цитата из Овидия, представленная в виде эпитафии к настоящей статье, полностью соотносится с современным состоянием проблемы ОРЛ. Об этом, в частности, свидетельствует имеющийся симптомокомплекс у ряда наших больных, наблюдаемых в настоящее время. Интерес к ОРЛ по-прежнему не угасает. Поэтому авторы считают целесообразным завершить данную статью высказыванием академика В.А. Насоновой: «Острая ревматическая лихорадка — проблема, которую забывают нельзя».

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нестеров АИ. Ревматизм. Москва: Медицина; 1973. 392 с. [Nesterov AI. *Revmatizm* [Rheumatism]. Moscow: Medicina; 1973. 392 p.]
2. Насонова ВА, Кузьмина НН, Белов БС. Классификация и номенклатура ревматической лихорадки. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):48-52 [Nasonova VA, Kuz'mina NN, Belov BS. Classification and nomenclature of rheumatic fever. *Nauchno-Prakticheskaja Revmatologija = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):48-52 (In Russ.)].
3. Фоломеева ОМ, Амирджанова ВН, Якушева ЕО, Логинова ЕЮ. Ревматические болезни и ревматологическая служба в Российской Федерации (по данным 1995 г.). Клиническая ревматология. 1996;(4):29-34 [Folomeeva OM, Amirdzhanova VN, Jakusheva EO, Loginova EJu. Rheumatic diseases and rheumatological service in the Russian Federation (according to 1995). *Klinicheskaja Revmatologija = Clinical Rheumatology*. 1996;(4):29-34 (In Russ.)].
4. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr*. 1994;124(1):9-16. doi: 10.1016/S0022-3476(94)70247-0
5. Kaplan EL. Rheumatic fever. *Curr Opin Rheumatol*. 1990;2(5):836-8. doi: 10.1097/00002281-199002050-00025
6. Denny FW. T. Duckett Jones and rheumatic fever in 1986. T. Duckett Jones Memorial Lecture. *Circulation*. 1987;76(5):963-70. doi: 10.1161/01.CIR.76.5.963
7. Kumar RK, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: the last 50 years. *Indian J Med Res*. 2013;137(4):643-58.
8. Заболеваемость населения России в 2014 г. Статистические материалы. Москва; 2015 [*Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2014 g. Statisticheskie materialy*] [Morbidity of the population of Russia in 2014. Statistical materials]. Moscow; 2015].
9. Ротта И. Перспективы новых подходов в диагностике и инфекций, вызванной стрептококком группы А и контроль за ревматической лихорадкой. Ревматология. 1986;(6):3-8 [Rotta I. Prospects for new approaches in diagnosis and infections caused by group A streptococcus and control of rheumatic fever. *Revmatologija*. 1986;(6):3-8 (In Russ.)].
10. Насонова ВА, Бронзов ИА. Ревматизм. Москва: Медицина; 1978. 192 с. [Nasonova VA, Bronzov IA. *Revmatizm* [Rheumatism]. Moscow: Medicina; 1978. 192 p.]
11. 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. doi: 10.1161/CIR.0000000000000205
12. Шох БП, Медынцева ЛГ. Клинические проявления и исход первой атаки ревматизма у детей в 1980-е годы. Клиническая ревматология. 1993;(1):12-5 [Shoh BP, Medynceva LG. Klinicheskie projavlenija i ishod pervoj ataki revmatizma u detej v 1980-e gody. *Klinicheskaja Revmatologija = Clinical Rheumatology*. 1993;(1):12-5 (In Russ.)].