

ЛЕКЦИЯ

Острая ревматическая лихорадка: современные этиопатогенетические аспекты

*Б.С. Белов, В.А. Насонова, Н.Н. Кузьмина
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) — постинфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественной локализацией в сердечно-сосудистой системе (кардит), суставах (мигрирующий полиартрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, ревматические узелки), развивающегося у предрасположенных лиц, главным образом, молодого возраста (7-15 лет), в связи с аутоиммунным ответом организма на антигены стрептококка и их перекрестной реактивностью со схожими аутоантигенами перечисленных поражаемых тканей человека (феномен молекулярной мимикрии).

Повторная ревматическая лихорадка — рассматривается как новый эпизод ОРЛ (но не рецидив первого!), проявляется преимущественно кардитом, реже кардитом и полиартритом, редко — хореей.

Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) — заболевание, характеризующееся стойким поражением сердечных клапанов в виде поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок или сформированного порока сердца (недостаточность и/или стеноз) после перенесенной ОРЛ.

ОРЛ и ХРБС регистрируются во всех странах мира и в различных климатогеографических зонах. По обобщенным данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевают ОРЛ около 500 тыс. чел., из них у 300 тыс. процесс заканчивается формированием порока сердца. ХРБС страдают по меньшей мере 15,6 млн. чел., из них 3 млн. — с сопутствующей застойной сердечной недостаточностью (ЗСН), требующей частых госпитализаций. Значительная часть больных с ХРБС нуждаются в кардиохирургическом вмешательстве в связи с прогрессированием ЗСН в

течение 5-10 лет от начала развития последней. На рубеже веков ежегодное число летальных исходов от ОРЛ и ХРБС составило 332 тыс. случаев [1].

Как указывал И. Ротта, ОРЛ и ХРБС не исчезнут, пока БГСА циркулирует среди населения, а человеческая популяция нашей планеты не сможет быть избавлена от стрептококка этой группы, по крайней мере, в течение ближайших нескольких десятилетий [2]

А- стрептококк

А- стрептококковая этиология ОРЛ является фактом, доказанным в многочисленных исследованиях. Начало интенсивных поисков возбудителя болезни уходит своими корнями в последние десятилетия XIX века. С.П. Боткин был первым, кто в своих лекциях об остром сочленовном ревматизме связал его со стрептококковой инфекцией, заметив частую связь болезни со скарлатиной. В дальнейшем роль БГСА в развитии ОРЛ была подтверждена по меньшей мере по трем направлениям — клинико-эпидемиологическому, иммунологическому и лечебно — профилактическому.

Современная литература располагает огромным количеством примеров, когда в больницах и санаториях, вузах и школах-интернатах, в казармах для новобранцев и военнослужащих вслед за эпидемиями лабораторно верифицированных БГСА-ангин и —фарингитов возникали вспышки ОРЛ, поражавшей преимущественно детей и лиц юношеского и молодого возраста. В результате обследования больших контингентов военнослужащих было установлено, что кривые заболеваемости ОРЛ повторяют конфигурацию таковых при скарлатине и ангине, отставая от них в высших и низших точках примерно на 1 месяц. Аналогичные результаты получены также в исследованиях, выполненных под руководством В.Д. Белякова [3].

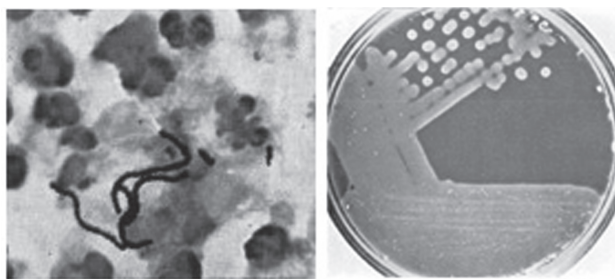
Разработка Е. Todd метода определения антистрептолизина-О и серия исследований, выполненных А. Coburn в начале 1930-х гг., позволили подкрепить доказательства связи ОРЛ и БГСА — тонзиллита/фарингита с иммунологическими позициями. В дальнейшем, когда иммунологические методы исследования активности стрептококковой инфек-

ции вошли в повседневную практику ревматологов, было показано, что первичные и повторные атаки ОРЛ сопровождались поступлением в кровь стрептококковых антигенов и повышением титров противострептококковых антител независимо от выраженности клинических проявлений предшествующей БГСА-инфекции глотки.

В пользу этиологической роли БГСА также свидетельствуют проведенные во второй половине XX века обширные исследования, посвященные первичной и вторичной профилактике ОРЛ с помощью пенициллиновых антибиотиков. Показано, что своевременная и адекватная пенициллинотерапия БГСА-инфекций глотки сводит шансы последующего развития ОРЛ практически к нулевым, а применение препаратов бензатин пенициллина снижает число повторных ревматических атак в 4-17 раз.

БГСА относится к грамположительным факультативно-анаэробным микроорганизмам, имеет сферическую или овоидную форму до 2 мкм в диаметре. Микробы располагаются парами или цепочками. При выращивании на кровяном агаре вокруг колоний формируется зона полного гемолиза эритроцитов (β -гемолиз) (рис.1). Оптимальная температура роста — 35-37°C. БГСА устойчив во внешней среде, хорошо переносит высушивание, под действием дезинфектов погибает в течение 15 мин.

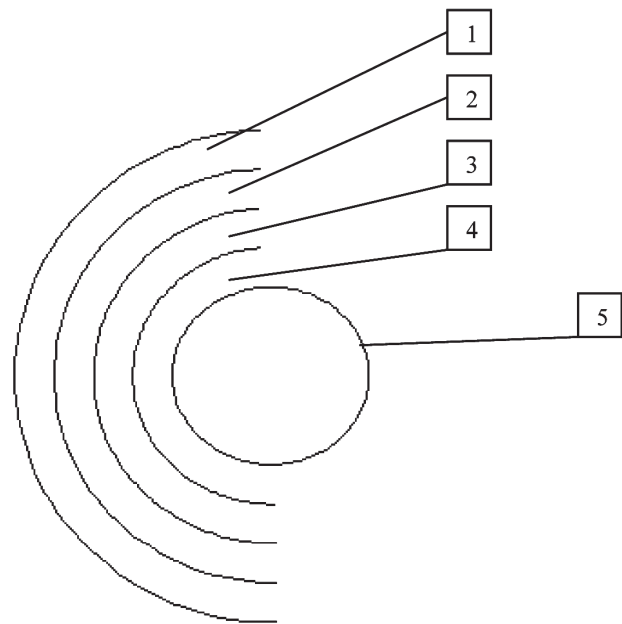
Рисунок 1
БГСА: СЛЕВА — ОКРАСКА ПО ГРАМУ В КЛИНИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ, СПРАВА — БЕТА-ГЕМОЛИЗ НА КРОВЯНОМ АГАРЕ [4]



Строение клеточной стенки БГСА представлено на рисунке 2. Капсула БГСА образована гиалуроновой кислотой — высокомолекулярным полимером, содержащим N-ацетилглюкозамин и глюкуроновую кислоту. Она относится к факторам вирулентности и обеспечивает (наряду с М-протеином) устойчивость БГСА к фагоцитозу. Показано, что акапсулированные мутантные штаммы утрачивали способность противостоять фагоцитарному киллингу, а их вирулентность в опытах на мышах снижалась в 100 раз.

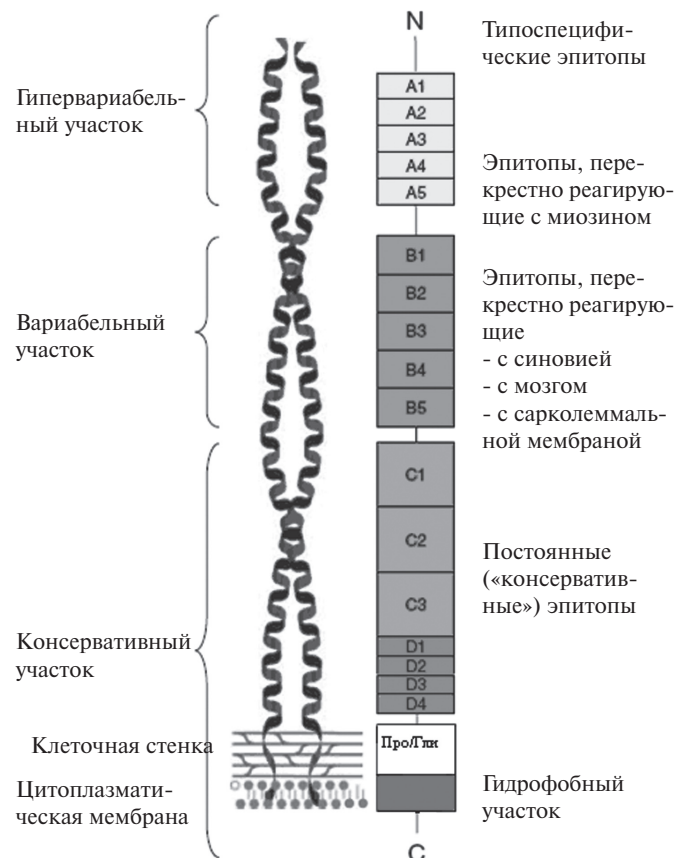
М-протеин является ведущим фактором защиты БГСА от фагоцитоза, определяя тем самым вирулентность возбудителя. Он активно участвует в процессе адгезии (прилипания) микроба к эпителиальным клеткам слизистых оболочек верхних дыхательных путей. По своей структуре (рис.3) М-протеин представляет собой две полипептид-

Рисунок 2
СТРУКТУРА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ БГСА



1. Капсула
2. Белки клеточной стенки (М-, Т- и R- антигены)
3. Групповой полисахарид (N-ацетилглюкозамин и рамноза)
4. Мукопептид (N-ацетилглюкозамин, N-ацетилмурановая кислота, аланин, глютаминовая кислота, лизин, глицин).
5. Цитоплазматическая мембрана

Рисунок 3
СТРУКТУРА А-СТРЕПТОКОККОВОГО М-ПРОТЕИНА [5]



ные цепи, скрученные по типу альфа-спирали, и состоит из нескольких фрагментов. С помощью карбоксильного С-фрагмента М-протеин крепится к клеточной мембране по типу якоря, затем проникает через клеточную стенку (фрагмент, содержащий пролин и глицин) и выходит на поверхность клетки в виде фибрилл. Внеклеточная структура М-протеина представлена в виде аминокислотных блоков (обозначенных как А, В, С, и D), каждый из которых отличается по объему и аминокислотной последовательности. Структура фрагментов D, С и частично В является строго постоянной, А, напротив — крайне вариабельной. Концевой N-фрагмент состоит из 11 аминокислот, чередующихся в различной последовательности. Этот фрагмент, наряду с блоком А, крайне изменчив по структуре. Данное обстоятельство и определяет различия М-протеина в антигенном отношении.

Имеются данные о существовании по меньшей мере двух механизмов, объясняющих антифагоцитарную активность М-протеина. Один из них — связывание одного из белков, контролирующих активацию комплемента, — фактора Н с С-концевым фрагментом М-протеина. Кроме того, на поверхности М-протеина имеются специфические рецепторы, с помощью которых БГСА может связываться с различными субстанциями (фибриноген, фибронектин, альбумин, плазминоген, компоненты комплемента, Fc-рецепторы иммуноглобулинов). Показано, что связывание фибриногена с поверхностными рецепторами БГСА блокирует активацию комплемента по альтернативному пути, что приводит к снижению концентрации С-3 — компонента комплемента и, соответственно, снижению фагоцитоза.

Известно 124 М-серотипа БГСА. При этом отмечены определенные эпидемиологические ассоциации различных М-типов с теми или иными клиническими синдромами.

Следует отметить, что вопросы связи ОРЛ с особо вирулентными БГСА — штаммами поднимались всегда, когда возникали вспышки ОРЛ в различных закрытых и полужакрытых коллективах (воинские части, училища и т.д.). В частности, показано [6], что наблюдавшиеся в конце 1940-х гг. вспышки ОРЛ на американской военно-воздушной базе Уоррен в штате Вайоминг, где заболели около 3% новобранцев, были связаны с вирулентными штаммами, относящимися к нескольким М-серотипам БГСА (1,5,14,24).

Стрептококковая инфекция и следовавшая за ней ОРЛ в школьных коллективах, в отличие от вспышек в армии, протекали менее тяжело, а выделенные БГСА — изоляты широко варьировали по М-серотипу. Отмечено, что М-антигены некоторых М-серотипов имели тенденцию к «антигенному дрейфу», что затрудняло определение их ревматогенности. Более того, показано, что БГСА — штаммы, принадлежащие к одному М-серотипу, в период

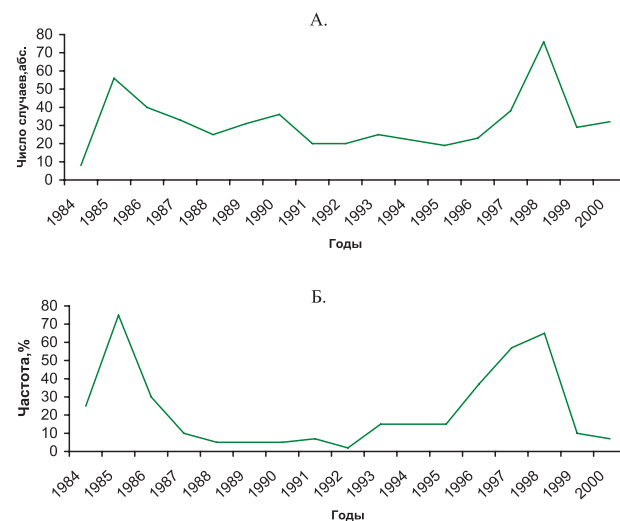
выздоровления от ангины существенно ослабевают по вирулентности как в количественном, так и в качественном отношении и переходят в так называемую неревматогенную фазу.

В середине 1980-х гг. наиболее часто при эпидемических вспышках ОРЛ выявлялись серотипы М-5, М-18, М-19 и М-24. У больных с инвазивными формами БГСА-инфекций преимущественно выявляли штаммы М-1 и М-3. Хорошо известна взаимосвязь респираторной инфекции, вызванной М-серотипами 12,17 и 49, и постстрептококковым гломерулонефритом. Однако абсолютная типоспецифичность всех вышеуказанных ассоциаций не установлена.

Организация исследования глоточных культур в пораженных ОРЛ популяциях позволила выявить высоковирулентные БГСА штаммы (чаще М-1, 5 и 18), способные продуцировать мукоидные колонии на кровяном агаре. Исследования, выполненные в американском штате Юта, продемонстрировали четкую временную взаимосвязь высокой частоты ОРЛ и мукоидных БГСА — штаммов, принадлежащих к серотипу М-18 (рис.4) [7].

Рисунок 4

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЧИСЛА СЛУЧАЕВ ОРЛ (А) И ЧАСТОТЫ МУКОИДНЫХ БГСА-ШТАММОВ (Б) [7]

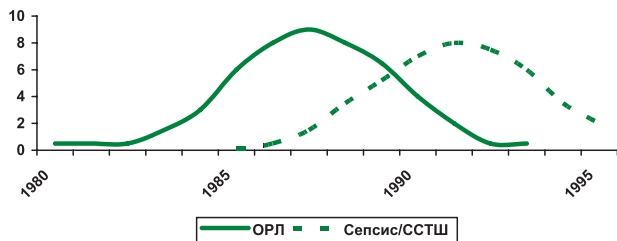


Побудительным моментом для интенсификации исследований стрептококковых инфекций вообще послужила чрезвычайно тяжелая инвазивная БГСА — инфекция, разразившаяся в США и ряде европейских стран, проявлявшаяся сепсисом и синдромом токсического шока, аналогичного стафилококковому токсическому шоку. Несмотря на то, что «входными воротами» для этой угрожающей жизни стрептококковой инфекции чаще служили кожные структуры, а не носоглоточное кольцо, БГСА — штаммы в большинстве случаев принадлежали к серотипам М-1 и М-3, часто выявляемым и при ОРЛ. Кроме того, при анализе инвазивных стрептококковых инфекций в США в 1985 — 1992 гг.

установлено, что кривые заболеваемости ОРЛ и синдромом токсического шока стрептококкового генеза (рис.5) были очень схожими как по времени, так и по амплитуде [8].

Рисунок 5

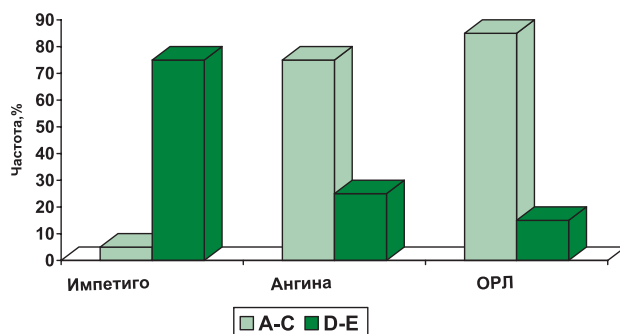
ОРЛ И СИНДРОМ СТРЕПТОКОККОВОГО ТОКСИЧЕСКОГО ШОКА (ССТШ) В США [8]



Показано, что экстрагируемый из вирулентных штаммов «ревматогенного» А- стрептококка М- ассоциированный поверхностный белок имеет эпитоп, обозначенный как класс I, в отличие от эпитопа класса II, который свойственен «неревматогенным» стрептококкам. В частности, у больных с ОРЛ обнаружены в высоком титре IgG-антитела к специфическому эпитопу класса I. Также установлено, что гены М-протеина (emm) имеют 4 вида нуклеотидных последовательностей, собранные в 5 характерных хромосомных наборах, которые позволяют четко отличать «ревматогенные» глоточные штаммы от вызывающих импетиго штаммов и не столь определенно – от «неревматогенных» носоглоточных штаммов (рис. 6).

Рисунок 6

ВЗАИМОСВЯЗЬ БГСА – ИНФЕКЦИЙ И ХРОМОСОМНЫХ НАБОРОВ (А-Е) ГЕНОВ М-ПРОТЕИНА [9]



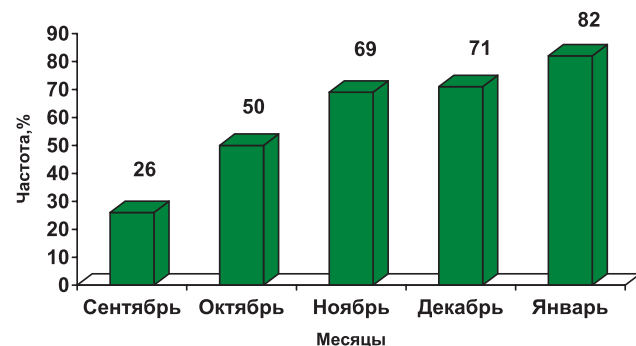
Чрезвычайно важное значение имеет открытие на молекуле М 5 специфических эпитопов, перекрестно реагирующих с миозином, синовией, мозгом и сарколеммальной мембраной, что подкрепляет ведущую патогенетическую концепцию молекулярной мимикрии (рис.3). В то же время эти эпитопы находятся проксимальнее N-ацетиламинового концевой фрагмента. Поэтому после разделения вышеуказанных частей появилась возможность для конструирования типоспецифической вакцины, свободной от антигенов, перекрестно реагирующих с тканями человека.

Одной из очень важных характеристик виру-

лентности БГСА- штаммов является высокая контагиозность с быстрой передачей инфекционного фактора от больного к здоровому. В работе Е. Kaplan [10], выполненной на базе одной из пригородных школ Миннеаполиса (шт. Миннесота), показано многократное увеличение высеваемости БГСА из глотки при наличии клинических симптомов поражения верхних дыхательных путей у школьников, педагогического и технического персонала в течение первого учебного полугодия (рис.7). В исследованиях А.П. Ходырева и А.А. Дегтярева [11] продемонстрирована выраженная зависимость БГСА – заражаемости членов организованного коллектива, размещенных в одном спальном помещении, от величины микробных очагов у источников инфекции и расстояния между кроватями носителей и реципиентов.

Рисунок 7

ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ БГСА ИЗ ЗЕВА СРЕДИ ШКОЛЬНИКОВ [10]



Среди прочих факторов БГСА- вирулентности, препятствующих фагоцитозу, следует отметить С 5а – пептидазу (эндопептидазу). Этот протеолитический фермент, «заякоренный» на поверхности БГСА, разрушает С5-компонент комплемента и таким образом подавляет фагоцитоз стрептококка в очаге инфекции. Следовательно, М-протеин и С5а-пептидаза определяют своеобразный двойной барьер для развития нормальной противострептококковой защиты макроорганизма.

В 1973 г. А.И. Нестеров указывал, что «клиницисту, наблюдающему особую «заразительность» стрептококка от детей и взрослых, страдающих активной формой ревматизма, представляется вероятным воспитание особо вирулентных – ревматогенных штаммов стрептококка в результате его пассажей» [12]. Как видно из вышеизложенного, современные данные действительно позволяют обсуждать вопрос о существовании «ревматогенных» БГСА- штаммов, обладающих рядом определенных свойств. Это:

- тропность к носоглотке
- большая гиалуроновая капсула
- способность формирования мукоидных колоний на кровяном агаре и образования коротких цепей в бульонных культурах
- индукция типоспецифических антител
- высокая контагиозность

- крупные молекулы М-протеина на поверхности штаммов
- характерная генетическая структура М-протеина
- наличие в молекулах М-протеина эпитопов, перекрестно — реагирующих с различными тканями макроорганизма — хозяина: миозином, синовией, мозгом, сарколеммальной мембраной.

Кроме того, БГСА может продуцировать достаточно большое число экзоферментов — продуктов метаболизма, обладающих цитотоксическими и антигенными свойствами. Это — стрептолизины —О и —S, стрептокиназа, гиалуронидаза, дезоксирибонуклеаза В (ДНК-аза В), липопротеиназа и многие другие. Установлено, что стрептолизины —О и —S, вызывающие, как известно, лизис эритроцитов, обладают способностью повреждать мембраны других клеток, а также мембраны лизосом. Последнее приводит к высвобождению кислых гидролаз, вызывающих воспалительную реакцию. Стрептолизин-О также обладает кардиотоксическим эффектом, а стрептолизин —S вызывает артрит в эксперименте при повторном внутрисуставном введении. Гиалуронидаза вызывает деполимеризацию гиалуроновой кислоты, тем самым способствуя повреждению основного вещества соединительной ткани. Стрептокиназа, в свою очередь, активирует кининовую систему, участвующую в развитии воспаления. Помимо перечисленного в ответ на воздействие вышеуказанных ферментов макроорганизм вырабатывает противострептококковые антитела, также принимающие участие в патогенезе заболевания.

Таким образом, компоненты БГСА и продукты его жизнедеятельности оказывают разностороннее воздействие на организм, способствуя сохранению возбудителя, нарушению гуморального противострептококкового иммунитета и развитию воспалительного процесса.

Указанные данные укрепляют концепцию молекулярной мимикрии как основного патогенетического механизма реализации стрептококковой инфекции в ОРЛ за счет того, что образующиеся в ответ на антигены стрептококка антитела реагируют с аутоантигенами хозяина (см. ниже). С другой стороны, М — протеин обладает свойствами суперантигена, индуцирующего эффект аутоиммунитета. Приобретенный аутоиммунный ответ может быть, в свою очередь, усилен последующим инфицированием ревматогенными БГСА — штаммами, содержащими перекрестно-реактивные эпитопы [13].

Макроорганизм

Развитие ОРЛ в 0,3% случаев после спорадической БГСА инфекции глотки и в 3% случаев после эпидемической предполагает роль особой предрасположенности организма как к этой болезни, так и к последующему развитию ХРБС.

Еще в начале XX века А.А. Кисель впервые указал на значение семейной предрасположенности к

ОРЛ. Проведенные исследования [14] показали, что частота семейного «ревматизма» была в 6 раз выше, чем в популяции, особенно по родителям (9,6%) и сибсам (8,2%), но наиболее часто при браке больной-здоровый (12,5%).

Проверка генетических гипотез показала, что тип наследования ОРЛ и ХРБС соответствует мультифакториальной наследуемости подверженности. Для мультифакториальных заболеваний характерен полигенный тип наследования. При этом большое число генов обуславливает непрерывную изменчивость подверженности заболеванию (квазинепрерывность), взаимодействующую с различными факторами внешней среды. Заболевание возникает только при превышении суммарного действия генов и средовых факторов определенного порога.

Мультифакториальные болезни имеют ряд общих признаков. Для ОРЛ и ХРБС отмечено соответствие следующим из них: 1) высокая частота в популяции, 2) распространенность болезни среди родственников I степени родства существенно превышает таковую в общей популяции, 3) наличие клинического полиморфизма, обеспечивающего практически непрерывный спектр изменчивости, 4) преимущественное поражение одного из полов, 5) риск заболевания возрастает с увеличением числа пораженных в семье, 6) конкордантность среди монозиготных близнецов превышает конкордантность среди дизиготных, 7) наследуемость подверженности не превышает 100%, 8) при наличии заболевания у пробанда менее восприимчивого пола его родственники противоположного пола поражаются более часто и тяжело, 8) частота родственных браков среди родителей пораженных превышает таковую в популяции не меньше, чем при множественном генокопировании рецессивного типа [14].

Выполнена большая серия исследований, посвященных изучению системы HLA при ОРЛ и ХРБС. При этом показана определенная закономерность ассоциаций, характерных для каждого конкретного исследования. Так, согласно наблюдениям Н.Ю. Горяевой [15], при ОРЛ и ХРБС у больных русской национальности преобладает HLA A11, B35, DR5 и DR7. Данные других исследователей свидетельствуют о широкой вариабельности ассоциаций антигенов HLA, преимущественно II класса при ОРЛ и ХРБС (табл.).

Одним из крупных достижений в понимании конкретных путей предрасположенности к ОРЛ стало открытие В — лимфоцитарного аллоантигена 883, определяемое с помощью моноклональных антител D8/17. На большом клиническом материале [17] продемонстрирована высокая выявляемость D8/17 у больных кардитом и полиартритом (95,7% и 93,9% соответственно) и несколько более редкая при хорее (75%). Кроме того, D8/17 -антитела обнаружены почти у половины кровных родственников (44,6%), преимущественно у матерей (63,6%), а также у обследованных детей (50%) и сибсов (54%)

Таблица
ЧАСТОТА АНТИГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA II КЛАССА ПРИ
ОРЛ И ХРБС [16, СВОДНЫЕ ДАННЫЕ]

HLA II класса	Страна
DR1	Южная Африка, Мартиника
DR2	США, Мексика
DR3	Турция, Индия
DR4	США, Саудовская Аравия,
DR5	Индия
DR6	Турция
DR7	Южная Африка, Египет
DR9	Бразилия, Турция, Египет,
DQA1*0104/DQB1*05031	Латвия
	США
	Япония

больных. В то же время при ОРЛ и артрите, ассоциированном с БГСА-инфекцией глотки, сопоставление клинической картины и исходов болезни в зависимости от наличия или отсутствия D8/17 значимых различий не выявило [18]. Это позволяет предположить, что В-лимфоцитарный аллоантиген не определяет симптоматику болезни, а, возможно, является своеобразным генетически детерминированным фактором, повышающим восприимчивость макроорганизма к БГСА.

Иммунологические нарушения

Одним из наиболее значимых патогенетических механизмов развития ОРЛ признается феномен молекулярной мимикрии, в основе которого лежит сходство антигенных детерминант БГСА и макроорганизма. Известно, что способность клеток иммунной системы распознавать антигенные детерминанты собственных тканей (аутоантигены) рассматривается как нормальный компонент иммунного ответа. В то же время под влиянием высоковирулентной БГСА — инфекции антитела, вырабатываемые в ответ на стрептококковые антигены (в первую очередь, N-ацетилглюкозамин и М-протеин клеточной стенки), вступают в перекрестную реакцию против собственных тканей человека. Этим инициируются разнообразные клеточные и иммунные реакции с развитием функциональных и структурных нарушений в органах-мишенях (синовиальная оболочка, сердце, мозг, кожа). Особенность данного механизма состоит в том, что аутоиммунные реакции сохраняются после элиминации БГСА и его антигенов из макроорганизма («мавр сделал свое дело, мавр может уходить»).

Антитела, реагирующие с сердечными аутоантигенами у больных ОРЛ, впервые были описаны P.Calveti в 1945 г.[19] Исследования, выполненные M.Kaplan и M.Suchy [20], продемонстрировали наличие антител, перекрестно реагирующих с антигенами стрептококка и человеческого сердца в экспериментах на животных, которым вводили составные части А-стрептококковой клеточной стенки, а также в сыворотке крови больных ОРЛ и ХРБС. Эти результаты были позже подтверждены J. Zabriskie и соавт.[21], выявившими антитела,

перекрестно реагирующие с антигенами клеточной стенки стрептококка в сыворотке крови больных ОРЛ.

Дополнительным стимулом для исследований в этой области послужила расшифровка структуры М-протеина (см. выше), с выделением в нем перекрестно реагирующих эпитопов, которые распознаются человеческими моноклональными антителами[5]. Показано, что моноклональные антитела, вырабатываемые в ответ на БГСА-антигены, обладают перекрестной реактивностью в отношении ламинина — двуспирального матричного белка, входящего в состав тканей сердечного клапана. Кроме того, эти моноклональные антитела способны связываться с эндотелием клапанов сердца, что ведет к экспрессии сосудистых молекул адгезии-1 (VCAM-1). Последние стимулируют адгезию Т-лимфоцитов к активированному эндотелию эндокарда с последующей их экстравазацией и проникновением в структуру клапана с развитием вальвулита [22, 23].

Значимость феномена молекулярной мимикрии в патогенезе ОРЛ/ХРБС была подтверждена в недавно опубликованной работе американских исследователей [24]. Показано достоверное преобладание уровней АСЛ-О, анти-ДНК-азы В, антител к М-протеину, групповому А-полисахариду, а также к тканевым антигенам — коллагену I типа и миозину — у пациентов с ОРЛ по сравнению с больными БГСА-тонзиллитом/фарингитом. Более того, была отмечена значимо более высокая продукция антител к коллагену I типа и фибронектину среди больных ОРЛ, у которых впоследствии сформировались пороки сердца.

Аутоантитела, по всей вероятности, играют ключевую роль и в генезе хореи Сиденгама. По данным С. Kirvan [25], антитела к А-стрептококковому N-ацетилглюкозамину, выделенные у больных хореями, вступали в перекрестную реакцию с ганглиозидами собственной нервной ткани и приводили к высвобождению допамина из нейронов.

В исследованиях Е.Л.Насонова и соавт. [26] показано, что уже в дебюте ОРЛ отмечаются значительные нарушения клеточного иммунитета: увеличение концентрации интерлейкина (ИЛ) — 1-альфа (54,8% больных), ИЛ-1-бета (20%), неоптерина (81%), растворимых форм рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО) с молекулярной массой 55 кД (47%), т.е. представленные данные свидетельствуют о значительном повышении активности моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов. При этом уровень сывороточного неоптерина был существенно выше у больных с комбинированным поражением аортального и митрального клапанов, чем у больных с поражением только одного митрального клапана или вообще без клапанной патологии. Развитие вальвулита ассоциировалось также с увеличением концентрации ИЛ-1-альфа у 64,7% больных против 28% больных без клинико-эхокар-

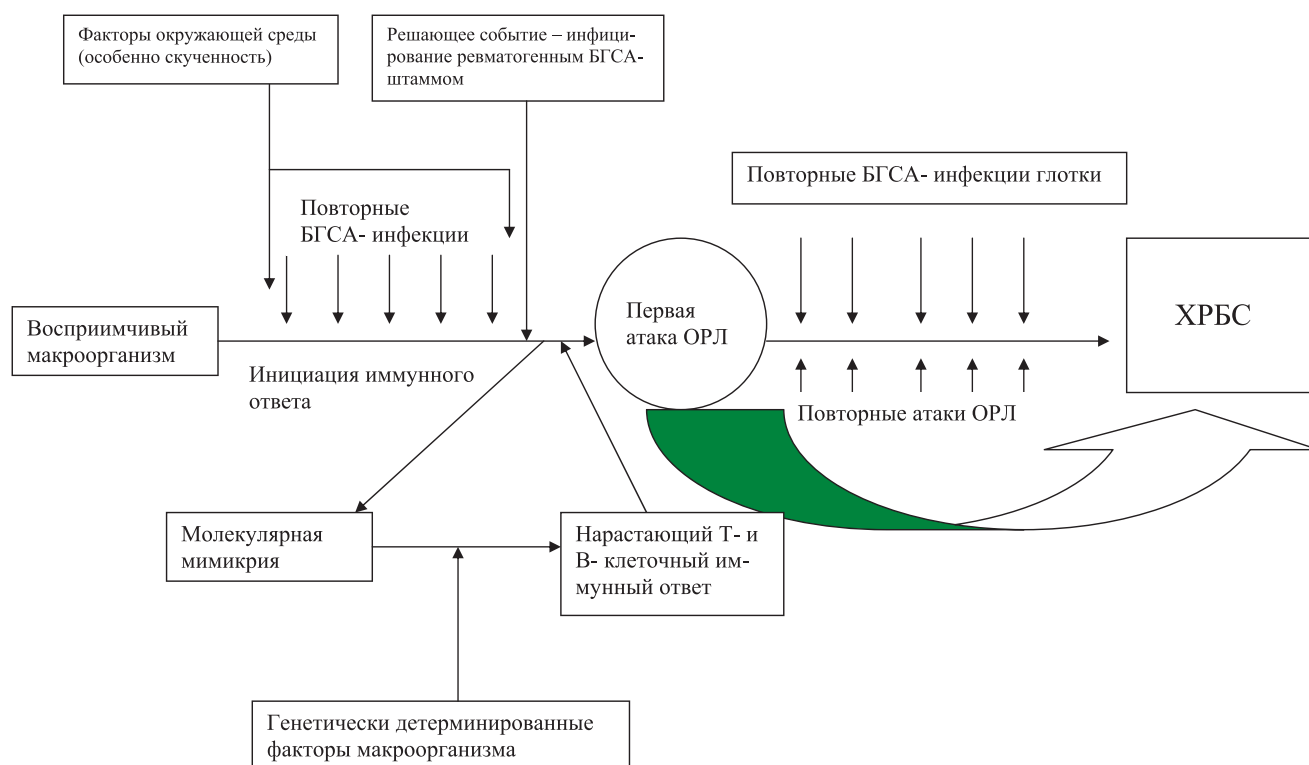
диографических признаков патологии клапанов. Примечательно, что увеличение уровня ИЛ-1-бета отмечено только у пациентов с диагностированным поражением клапанов сердца.

Аналогичные результаты, свидетельствующие об активации клеточного звена иммунного ответа при ОРЛ, были недавно продемонстрированы в работе турецких авторов [27]. У больных ОРЛ детей отмечено значимое нарастание сывороточных концентраций «антивоспалительных» цитокинов (антагонист ИЛ-1-рецепторов, растворимая форма рецептора I ФНО), как в остром периоде, так и через 3 месяца после окончания лечения, по сравнению со здоровым контролем.

Таким образом, патогенез ОРЛ и ХРБС (рис.8) обусловлен сложными иммунопатологическими процессами, возникающими в восприимчивом макроорганизме, обладающем набором генетических детерминант, под влиянием повторных БГСА-инфекций с участием «ревматогенных» А- стрептококковых штаммов, компоненты которых способны активировать клеточно- опосредованный и гуморальный иммунный ответ с развитием ауто-иммунных реакций. Повторные атаки ОРЛ, возникающие под влиянием «ревматогенных» БГСА – штаммов, усугубляют структурные изменения клапанов и ведут к формированию ревматических пороков сердца.

Рисунок 8

СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ОРЛ И ХРБС [28, в МОДИФИКАЦИИ]



ЛИТЕРАТУРА

1. Rheumatic fever and rheumatic heart disease : report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 29 October — 1 November 2001. WHO technical report series ; 2004, 923, 122.
2. Ротта И. Перспективы новых подходов в диагностике и инфекций, вызванной стрептококком группы А и контроль за ревматической лихорадкой. Ревматология, 1986, 6, 3-8.
3. Беляков В.Д., Ходырев А.П., Тотолян А.А. Стрептококковая инфекция. Л., Медицина, 1978, 296.
4. Todar's Online Textbook of Bacteriology. Данные на сайте: www.textbookofbacteriology.net
5. Fischetti V.A. Surface proteins on Gram-positive bacteria. In: Gram-positive Pathogens. Fischetti V.A., Novick R.P., Ferretti J.J., Portnoy D.A. and Rood J.I. (eds). 2000, Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 11-24.
6. Rammelkamp C.H., Denny F.W., Wannamaker L.W. Studies on the epidemiology of rheumatic fever in the armed services. In: Thomas L, ed. Rheumatic Fever. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1952, 72-89.
7. Veasy L.G., Tani L.Y., Daly J.A. et al. Temporal association of the appearance of mucoid strains of *Streptococcus pyogenes* with a continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. Pediatrics, 2004, 113, 3, 1, e168-172.

8. Kaplan E.L. T. Duckett Jones Memorial Lecture. Global assessment of rheumatic fever and rheumatic heart disease at the close of the century. Influences and dynamics of populations and pathogens: a failure to realize prevention? *Circulation*, 1993, 88, 4, 1, 1964-1972.
9. Bessen D.E., Sotir C.M., Readdy T.L. et al. Genetic correlates of throat and skin isolates of group A streptococci. *J. Infect. Dis.*, 1996, 173, 4, 896-900.
10. Kaplan E.L. Public health implications of group A streptococcal infections in the 1990s. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994, 13, 6, 580-583.
11. Ходырев А.П., Дегтярев А.А. Количественная оценка некоторых закономерностей механизма передачи патогенных стрептококков. *Журн. микробиол.*, 1977, 8, 77-81.
12. Нестеров А.И. Ревматизм. М., Медицина, 1973, 392.
13. Kotb M., Le Gros L., El-Demellawy M. Role of M-protein superantigens in the pathogenesis of rheumatic fever. In: *Rheumatic fever*. Narula J., Vimani R., Reddy K.S., Tandon R. eds. Washington, Am. Reg. Pathol. 1999, 167-180.
14. Беневоленская Л.И., Мякоткин В.А., Ондрашик М., Гемер Б. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. М., Медицина, 1989, 224.
15. Горяева Н.Ю. Антигены гистосовместимости и некоторые иммунологические показатели при ревматизме. Автореф. дисс. к.мн, М., 1986, 24.
16. Guilherme L., Ramasawmy R., Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand. J. Immunol.*, 2007, 66, 2-3, 199-207.
17. Шостак Н.А. Новые возможности диагностики и первичной профилактики ревматической лихорадки. *Вестн. РАМН*, 1996, 11, 38-41.
18. Абельдяев Д.В. Нозологическая характеристика и исходы артрита, ассоциированного со стрептококковой инфекцией. Автореф. дисс. к.мн, М., 2005, 30.
19. Calveti P.A. Autoantibodies in rheumatic fever. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, 60, 379-381.
20. Kaplan M.H., Suchy M.L. Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens. II. Cross-reaction of antisera to mammalian heart tissue with a cell wall constituent of certain strains of Group A streptococci. *J. Exp. Med.*, 1964, 119, 643-650.
21. Zabriskie J.B., Hsu K.C., Seegal B.C. Heart-reactive antibody associated with rheumatic fever: characterization and diagnostic significance. *Clin. Exp. Immunol.*, 1970, 7, 147-159.
22. Cunningham M.W. Autoimmunity and molecular mimicry in the pathogenesis of post-streptococcal heart disease. *Front. Biosci.*, 2003, 1, 8, 533-543.
23. Guilherme L., Kalil J., Cunningham M. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. *Autoimmunity*, 2006, 39, 1, 31-39.
24. Martins T.B., Hoffman J.L., Augustine N.H. et al. Comprehensive analysis of antibody responses to streptococcal and tissue antigens in patients with acute rheumatic fever. *Int. Immunol.*, 2008, 20, 3, 445-452.
25. Kirvan C.A., Swedo SE., Heuser J.S., Cunningham M.W. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat. Med.*, 2003, 9, 7, 914-920.
26. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю, Тилз Г.П. и др. Активация клеточного иммунитета при острой ревматической лихорадке: клиническое и патогенетическое значение. *Вестн. РАМН*, 1996, 11, 41-44.
27. Küfükçüler N., Karaca N.E., Sözeri B.Y. et al. Human soluble tumor necrosis factor receptor I (sTNF-RI) and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) in different stages of acute rheumatic fever. *Anadolu Kardiyol. Derg.*, 2008, 8, 2, 139-42.
28. Carapetis J.R., McDonald M., Wilson N.J. Acute rheumatic fever. *Lancet*, 2005, 366, 9480, 155-168.

Поступила 29.05.08