

© О. Р. Боярчук

**ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА ГОСТРОЇ РЕВМАТИЧНОЇ ЛИХОМАНКИ У ДІТЕЙ***Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського*

ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА ГОСТРОЇ РЕВМАТИЧНОЇ ЛИХОМАНКИ У ДІТЕЙ. Встановлено фактори ризику розвитку гострої ревматичної лихоманки у 124 дітей віком від 4 до 17 років. Вказано на доцільність використовувати діагностичної шкали Мак-Айзека для адекватного лікування А-стрептококових інфекцій. Розроблений комплекс заходів первинної профілактики гострої ревматичної лихоманки у дітей, направлений на підвищення резистентності та адаптаційних можливостей організму з використанням природних засобів, місцевої санації вогнищ інфекції, імунорегуючих та метаболічних препаратів.

ПЕРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ У ДЕТЕЙ. Выявлены факторы риска развития острой ревматической лихорадки у 124 детей в возрасте от 4 до 17 лет. Указано на необходимость использования диагностической шкалы Мак-Айзека для адекватного лечения А-стрептококковых инфекций. Разработан комплекс мероприятий первичной профилактики острой ревматической лихорадки у детей, который направлен на повышение резистентности и адаптационных возможностей организма с использованием природных средств, местной санации очагов инфекции, иммунокорректирующих и метаболитических препаратов.

PRIMARY PREVENTION OF ACUTE RHEUMATIC FEVER IN CHILDREN. Risk factors of acute rheumatic fever in 124 children aged 4 to 17 years were revealed. The necessity of use of the diagnostic scale Mc Isaac for adequate treatment of streptococcal infections-A was shown. Measures of primary prevention of acute rheumatic fever in children, aimed at increasing the resistance and adaptive capacity of the organism using natural remedies, local rehabilitation of chronic foci of infection, immune correcting and metabolic drugs were developed.

**Ключові слова:** гостра ревматична лихоманка, первинна профілактика, діти.

**Ключевые слова:** острая ревматическая лихорадка, первичная профилактика, дети.

**Key words:** acute rheumatic fever, primary prevention, children.

**ВСТУП.** Первинна профілактика гострої ревматичної лихоманки (ГРЛ) включає комплекс соціальних, загальномедичних та індивідуальних заходів, направлених на зменшення випадків захворювання [3]. Першою лінією цієї профілактики є вчасна діагностика А-стрептококових інфекцій та адекватна їх антибактеріальна терапія. Враховуючи низьку вартість, вузький спектр дії, що попереджує розвиток резистентної мікрофлори, препарати пеніцилінового ряду залишаються засобами першої лінії в лікуванні стрептококових фарингітів/тонзилітів [1, 2, 5, 21]. Засобами вибору можуть бути як десятиденний курс оральної форми пеніциліну, так і одноразове ін'єкційне введення бензатин бензилпеніциліну [6, 18]. Жодних переваг в ефективності обох методів не встановлено, все залежить від досягнення прихильності пацієнта до того чи іншого виду терапії. Проте вказується на менші затрати при одноразовому ін'єкційному введенні бензатин бензилпеніциліну [20]. Проведений мета-аналіз використання антибіотиків для первинної профілактики ГРЛ показав їх протективну дію у 70 % випадків [20]. При використанні пеніциліну ефективність антибіотикотерапії зростає до 80 %. При непереносимості пеніциліну, препаратом вибору можуть бути цефалоспорины I генерації у осіб, що не є гіперчутливими до в-лактамічних антибіотиків, так як у 5 % пацієнтів при непереносимості пеніцилінів може спостерігатися алергія до цефалоспоринових [2, 21]. Серед інших препаратів первинної профілактики визначають оральні макроліди чи інші лінкозаміди. Проте слід пам'ятати про високий рівень резистентності до макролідів, який в Росії за даними різних досліджень складає від 8 до 20,5 % [1, 5], що обмежує їх використання в даному випадку.

Метою нашої роботи було удосконалити методи первинної профілактики ГРЛ у дітей шляхом впливу на фактори ризику виникнення захворювання.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Під спостереженням знаходилося 124 дітей з ревматизмом віком від 4 до 17 років. У 22 хворих було діагностовано ГРЛ. У 35 дітей була перенесена ГРЛ. При обстеженні ознак ревматичного ураження серця та активності процесу не було виявлено, що дало змогу констатувати видужання. У 67 хворих було встановлено хронічну ревматичну хворобу серця (ХРХС). Діагностику ГРЛ проводили за критеріями Киселя-Джонса (в модифікації Асоціації ревматологів України, 2004), ХРХС – за наявності вади серця чи післязапального краевого фіброзу стулок клапанів серця [2]. Контрольну групу склали 20 відносно здорових дітей.

Всім дітям було проведено загальноприйняте клініко-лабораторно-інструментальне обстеження. Велике значення надавалось ретельному збору анамнестичних даних за спеціально розробленою анкетною для встановлення можливих факторів ризику розвитку захворювання.

Проводили кількісне визначення IgG та IgM антитіл до цитомегаловірусу; IgG та IgM антитіл до вірусів герпесу I-II типів; IgG та IgM антитіл до капсидного (VCA) антигену вірусу Епштейна-Барр в сироватці крові методом імуноферментного аналізу типу ELISA.

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програми «Microsoft Excel» та «Statistica – 6,0». Вірогідність середніх величин визначали за допомогою критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Серед обстежених дітей у нашому дослідженні

переважали хлопчики (79 – 63,7 %). Хоча за даними літератури у багатьох популяціях ГРЛ та ХРХС частіше зустрічається в осіб жіночої статі, так як вважається, що вони сприйнятливіші до стрептококів групи А [11], інші це пов'язують це з генетичними факторами [15]. Деякі автори [19] відмічають, що при класичному перебігу ГРЛ, коли діагноз можна виставити на основі критеріїв Джонса не було встановлено переваги осіб жіночої статі. В той же час у дітей з субклінічним перебігом ревматичної хвороби серця переважали дівчатка. Даний факт опосередковано вказує на ймовірність великого відсотка латентного перебігу ревматизму в дитячому віці, який вчасно не розпізнається та не проводиться його адекватне лікування.

Середній вік пацієнтів на момент перших проявів ГРЛ становив (9,99±0,36) років. Відмічається два піки захворювання – у віці 7-8 років та в 11-12 років (рис.).

Перший пік захворюваності на ГРЛ, можливо, пов'язаний із вступом дітей до школи та особливостями адаптації дітей в даний період життя: підвищене антигенне навантаження, в тому числі й збільшення ймовірності інфікування стрептококами, а також зниженням адаптаційних можливостей організму, враховуючи зростання стресових ситуацій. Підвищення захворюваності в 11-12 років припадає на препубертатний період, коли відбувається гормональна перебудова організму та наявні чинники для розвитку реакцій дезадаптації.

Обтяжену спадковість по захворюванню на ГРЛ виявлено у 20 (16,1 %) дітей. Ознаки дисплазії сполучної тканини встановлено у 97 (78,2 %) дітей. Частіше спостерігали малі структурні аномалії з боку серця. У 64 (51,6 %) дітей виявили пролапс мітрального клапана та у 68 (54,8 %) - додаткові хорди у лівому шлуночку. У пацієнтів з ГРЛ переважав пролапс мітрального клапана I ступеня, тоді як II ступінь пролапсу частіше мав місце у дітей з ХРХС. Рідше спостерігали двостулковий аортальний клапан, патологічно видовжені хорди, подовжені стулки мітрального клапана, гіпермобільність стулок мітрального клапана, рудиментарний Євстахіїв клапан, сітку Кіарі. Часто мало місце поєднання кількох ознак дисплазії сполучної тканини. Порушення з боку опорно-рухової системи виявляли у 84 (67,7 %) дітей, які проявлялися порушенням постави, сколіозом, деформацією грудної клітки, плоскостопістю, плосковальгусними стопами. Третина дітей мали астеничну тілобудову. Гіпермобільність суглобів спостерігалася у чверті дітей, частіше помірного ступеню. Ультразвукове дослідження внутрішніх органів дозволило виявити у 52 (41,9 %) дітей ознаки дисфункції жовчевого міхура та

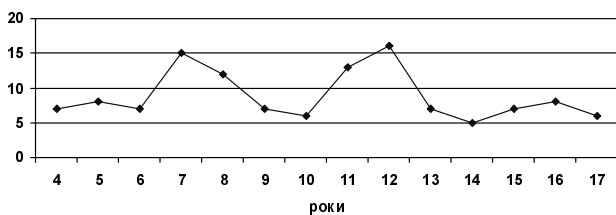


Рис. Розподіл дітей за віком на момент виникнення ГРЛ.

сфінктера Одді та гіпотонічно-гіпокінетичним типом та диспластичні зміни з боку нирок, серед яких переважали нефроптоз та розширення чашечок та лоханок. Інші автори [4] також розглядають дисплазію сполучної тканини як чинник розвитку ревматичних захворювань у дітей.

Передуючу стрептококову інфекція у групі дітей з ГРЛ вдалося виявити у 16 (72,7 %) дітей. Антибактеріальна терапія при цьому призначалася у 11 хворих, в яких були клінічні ознаки ангіни чи скарлатини. Найчастіше призначався амоксицилін чи азитроміцин (відповідно у 4 та у 3 дітей), рідше – пеніцилін чи цефалоспорини III покоління (по 2 хворих). У 5 дітей не було проведено антибактеріальної терапії, перенесену інфекцію, зокрема фарингіт, очевидно було розцінено як вірусної етіології.

Деякі автори вважають, що антибактеріальна терапія виправдана лише при доведеній стрептококовій етіології тонзиліту [5]. Антибіотики бажано призначати після мікробіологічного дослідження, яке підтверджує наявність стрептококу групи А. Проте, за наявності переконливих клінічних даних, які вказують на стрептококову етіологію тонзиліту антибактеріальні засоби можна призначати до отримання результатів мікробіологічного дослідження. При цьому прийнята вітчизняна Резолюція по раціональній антимікробній терапії [6] закликає до ширшого використання практикуючими лікарями диференційно-діагностичної шкали Мак-Айзека, яка враховує такі критерії як підвищення температури тіла більше 38 °С, відсутність кашлю, збільшення та болючість підщелепних лімфатичних вузлів, набряклість мигдаликів і наявність ексудату та вік 3-14 років. За кожну ознаку надається 1 бал. Загальна сума 3-5 балів при відсутності умов для мікробіологічного дослідження є показом для призначення антибактеріальної терапії.

Проте Guideline окремих Європейських країн вважають стрептококовий фарингіт ізольованим захворюванням, яке не вимагає специфічної діагностики та призначення антибактеріальних засобів, за винятком пацієнтів з високим ризиком виникнення ГРЛ (ГРЛ анамнестично чи ХРХС) чи з тяжкими хронічними захворюваннями [17].

З іншого боку в деяких країнах з високим ризиком ГРЛ проводиться пілотне дослідження з обстеження мазків із зіву школярів на виявлення антигенів в-гемолітичного стрептококу групи А методом швидких тестів з подальшим аналізом та визначенням тактики лікування при наявності позитивних результатів [10]. Очікується зниження випадків ГРЛ при невеликій затраті коштів.

Таким чином, проведений аналіз показав доцільність використання діагностичної шкали Мак-Айзека для вибору тактики ефективного лікування стрептококових фарингітів. При виборі антибактеріального засобу все ж таки більше значення необхідно надавати препаратам пеніцилінового ряду, в тому числі банзатин бензилпеніциліну. Хоча ряд повідомлень вказують на успішне використання макролідів, зокрема, азитроміцину в лікуванні тонзилофарингіту, викликаного стрептококами групи А, які були резистентні до бета-лактамних антибіотиків, можливо із-за

їх здатності проникати всередину клітини [12]. Призначення високих доз препарату, зокрема 20 мг/кг на добу було таким же ефективним в ерадикації стрептококу, як 10-ти денний курс феноксиметилпеніциліну та не супроводжувалося збільшенням побічних ефектів.

Хронічні вогнища інфекції спостерігалися у 26 (20,7 %) дітей, найчастіше у пацієнтів з ГРЛ (27,3 %) та ХРХС (26,9 %). Зазвичай зустрічалися інфекції носоглотки, серед яких переважав хронічний тонзиліт, рідше зустрічався хронічний фарингіт. Серед інших інфекцій спостерігалися хронічний блефарит, рецидивуючий бронхіт, хронічний пієлонефрит, карієс. Наведені дані вказують на необхідність санації вогнищ інфекції для первинної профілактики ГРЛ. При цьому необхідно ширше використовувати місцеві засоби лікування: орошення зіву та промивання лакун розчинами антисептиків, полоскання та аерозолі з відварами бактерицидних трав. Для підвищення ефективності лікування необхідно проводити 3-4 курси місцевої терапії на рік.

Персистенції вірусів родини *Herpesviridae* встановлено у 88,9 % дітей з ГРЛ та у всіх хворих на ХРХС. Виявлено вірогідно більшу частоту інфікування дітей з ГРЛ цитомегаловірусом та вірусом герпесу I/II типів (відповідно 77,8 % до 48,0 % та 77,8 % до 40,0 % у дітей контрольної групи,  $p < 0,05$ ). Кількість дітей з ГРЛ та наявністю IgM-антитіл до вірусів родини герпес не була достовірно більшою у порівнянні з контрольною групою. В той же час інфікування вірусом Епштейна-Барр частіше зустрічалося у дітей з ХРХС (100,0 % проти 48,0 % у дітей контрольної групи,  $p < 0,05$ ). Таким чином, можна вважати, що цитомегаловірус та вірус герпесу I/II типів відіграють роль у виникненні ГРЛ.

Вважається, що персистенція вірусів в організмі людини потребує напруження її регулюючих систем: імунної, ендокринної та нервової, зумовлюючи її підвищену функціональну активність [8]. Відмічається напруженість в першу чергу клітинного імунітету [7, 9]. Вказується, що персистуючі внутрішньоклітинні інфекції у дітей можуть формувати не тільки структурні зміни та функціональні порушення в органах і системах, а й призводити до імунного дисбалансу – зниження імунореактивності та неспецифічної резистентності, направленої на видалення інфекційного збудника та можливість неадекватних імунних реакцій з можливим розвитком аутоімунних та хронічних запальних захворювань.

Окремі дослідження також показали наявність вірусного антигену HSV-1 типу в структурі клапана у 65,6 %, а ДНК вірусу спостерігалося у 46,9 % хворих з ХРХС проти 20 % та 0 % відповідно пацієнтів контрольної групи [14, 16]. Автори роблять припущення, що стрептококова інфекція може бути вторинною по відношенню до герпетичної, з локальними ушкодженнями тканин та цитокіновою запальною відповіддю на стрептококову інфекцію, яка є потенціальним чинником реактивації латентної герпетичної інфекції.

Таким чином, первинна профілактика ГРЛ полягає в першу чергу у вчасній діагностиці та адекватній терапії стрептококової інфекції. Проте слід врахову-

вати і фактори ризику виникнення захворювання, а саме: вік дітей 7-8 та 11-12 років, обтяжену спадковість, наявність ознак дисплазії сполучної тканини, хронічні вогнища інфекції та наявність хронічної герпесвірусної та цитомегаловірусної інфекції.

Тому важливе значення в первинній профілактиці повинні займати засоби, направлені на підвищення імунітету та адаптаційних можливостей організму, особливо у вказаних вікових групах. Загартовування, повноцінне харчування, перебування на свіжому повітрі, фізичне виховання – це ті кити, які формують захисні сили організму. Не менш важливе значення мають санітарно-гігієнічні заходи по попередженню стрептококових інфекцій. На сьогодні велику роль у країнах з високим рівнем захворюваності на ГРЛ надається навчальним програмам населення з питань первинної та вторинної профілактики хвороби [13].

Ретельне профілактичне обстеження дітей з метою виявлення факторів ризику, в тому числі ознак дисплазії сполучної тканини дасть змогу адекватно проводити первинну профілактику ГРЛ. Враховуючи позитивну дію препаратів, що містять карнітину хлорид на структуру сполучної тканини та їх кардіометаболічний вплив, вважаємо доцільним їх використання для первинної профілактики ГРЛ у дітей з групи ризику.

Особливе значення необхідно надавати санації хронічних вогнищ інфекції, зокрема курсам місцевої терапії та підвищенню загальної резистентності організму. При наявності хронічної герпесвірусної та цитомегаловірусної інфекції доцільно проведення курсів імюнокорегуючої терапії, а при активації персистуючих інфекцій – призначення противірусних засобів.

Іншим напрямком первинної профілактики, який інтенсивно розвивається в останні 40 років, є створення протистрептококової вакцини [2, 21]. Так як ГРЛ є аутоімунним захворюванням, при якому антитіла до М-протеїну стрептокока перехресно реагують із білками сполучної тканини клапанів серця, існує високий ризик виникнення ГРЛ при вакцинації. Зокрема, дослідження перших вакцин показали високий відсоток розвитку ГРЛ після вакцинації (3 випадки ГРЛ серед 21 вакцинованого) у порівнянні з контролем (5 серед 447 осіб контрольної групи) [21]. Складною ланкою розроблення вакцини є також велика варіабельність М-протеїну. На сьогодні ідентифіковано більше 150 М-типів.

#### ВИСНОВКИ.

1. Адекватне лікування А-стрептококових інфекцій є пріоритетним напрямком первинної профілактики ГРЛ. Для вибору тактики ефективного лікування стрептококових фарингітів доцільно використовувати діагностичну шкалу Мак-Айзека. При виборі антибактеріального засобу більше значення надавати препаратам пеніцилінового ряду, в тому числі банзатин бензилпеніциліну та цефалоспорином I генерації.

2. До групи ризику по розвитку ГРЛ у дітей належить вікова категорія 7-8 та 11-12 років, обтяжена спадковість, наявність ознак дисплазії сполучної тканини, хронічні вогнища інфекції та хронічна герпесвірусна та цитомегаловірусна інфекції.

3. Для підвищення ефективності первинної профілактики ГРЛ у дітей з групи ризику необхідно проводити комплекс заходів, направлених на підвищення резистентності та адаптаційних можливостей організму з використанням природних засобів, місцевої саніції вогнищ інфекції, імунорегуючих та метаболічних препаратів.

4. Перед вступом дітей до школи та в препубертатному віці необхідне ретельне обстеження дітей з

метою виявлення факторів ризику ГРЛ з подальшою розробкою індивідуальних заходів профілактики.

#### ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Встановлені фактори ризику розвитку ГРЛ у дітей викреслюють основні шляхи профілактичних заходів з використанням як медикаментозних, так і немедикаментозних засобів, що в подальшому допоможе підвищити ефективність первинної профілактики ГРЛ у дітей.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М. Диагностика и антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллита / Р.М. Балабанова, Т.П. Гришаева // Современная педиатрия. – 2006. - № 3 (12). – С. 93-95.
2. Белов Б.С. Острая ревматическая лихорадка у подростков / Б.С. Белов // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Том 5. - № 2. – С. 56-61.
3. Волосовець О.П. Гостра ревматична лихоманка як проблема сучасної дитячої ревматології / О.П. Волосовець // Здоровье ребенка. – 2010. - № 3 (24). – С. 106-110.
4. Ошлянська О.А. Чинники ризику розвитку ревматичних захворювань у дітей з клінічними ознаками дисплазії сполучної тканини як підстава для розробки заходів їх первинної профілактики / О.А. Ошлянська // Перинатология и педиатрия. – 2011. - № 3 (47). – С. 37-41.
5. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике / Баранов А.А., Богомильский М.Р., Волков И.К. [и др.] // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2008. - № 3 (14). – С. 71-74.
6. Резолюция участников круглого стола по рациональной антимикробной терапии распространенных заболеваний детского возраста 24 февраля 2010 г. (г. Киев) / А.П. Волосовець, А.Е. Абатуров, С.А. Крамарев [и др.] // Здоровье ребенка. – 2010. - № 2 (23). – С. 100-103.
7. Чернышева О.Е. Характер изменений здоровья детей раннего возраста, состояния их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барра / О.Е. Чернышева, Е.И. Юлиш, Л.А. Иванова // Врачебная практика. – 2007. - № 1 (55). – С. 24-28.
8. Юлиш Е.И. Парадигма формирования и развития хронических соматических заболеваний на фоне персистирующих инфекций / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2010. - № 6. – С. 97-103.
9. Юлиш Е.И. Хронические внутриклеточные инфекции и сердечно-сосудистая патология / Е.И. Юлиш, Н.В. Нагорная // Здоровье ребенка. – 2007. - № 2 (5). – С. 53-59.
10. A pilot study for the primary prevention of rheumatic fever in Kosrae, Federated States of Micronesia / L. A. Kohler, T. Alic, E.L. Kaplan, F.L. Anderson // Pac. Health Dialog. – 2010. – N 16. – P. 99-108.
11. Carapetis J.R. Acute rheumatic fever / J.R. Carapetis, M. McDonald, N.J. Wilson // Lancet. – 2005. – N 366. – P. 155-168.
12. Cohen R. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis / R. Cohen // Pediatr. Infect. Dis. – 2004. – N 23. – P. 129-134.
13. Control of rheumatic heart disease in the Pacific region / A. Steer, S. Colquhoun, S. Noonan [et al.] // Pac. Health Dialog. – 2006. – N 13 (2). – P. 49-55.
14. Detection of herpes simplex virus type 1 in rheumatic valvular tissue / Z.G. Pan, X.N. Wang, Y.W. Li [et al.] // Chin. Med. J. (Engl.). – 2005. - N 118(5). – P. 360-361.
15. Guilherme L. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis / L. Guilherme, R. Ramasawmy, J. Kalil / J. Immunol. – 2007. – N 66. – P. 199-207.
16. Herpes simplex virus type 1 infection in rheumatic valvular disease / Y. Li, Z. Pan, Y. Ji [et al.] // Heart. – 2005. – N 91. – P. 87-88.
17. Michael R. Streptococcal pharyngitis / R. Michael, M.D. Wessels / N. Engl. J. Med. – 2011. – N 364. – P. 648-655.
18. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics / M.A. Gerber, R.S. Baltimore, C.B. Eaton // Circulation. – 2009. – N 119(11). – P. 1541-1551.
19. Rheumatic heart disease screening by Echocardiography: the inadequacy of world health organization criteria for optimizing the diagnosis of subclinical disease / E. Marijon, D. Celermajer, M. Tafflet [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 120 (8). – P. 663-668.
20. Robertson K.A. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis / K.A. Robertson, J.A. Volmink, B.M. Mayosi // BMC Cardiovasc. Disord. – 2005. – N 5 (1). – P. 11.
21. Seckeler M.D. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease / M.D. Seckeler, T.R. Hoke // Clinical Epidemiology. – 2011. – N 3. – P. 67-84.

Отримано 01.12.11