

Научно-практическая **РЕВМАТОЛОГИЯ** *Rheumatology Science & Practice*

Ежеквартальный научно-практический журнал

Учредители:

Государственное учреждение
Институт ревматологии РАМН,
Ассоциация ревматологов России

Редакционный совет:

Э.Ш.Абасов (Баку)
Е.И.Алексеева (Москва)
В.В.Бадюкин (Москва)
Т.В.Балахонова (Москва)
А.А.Баранов (Ярославль)
Н.Г.Гусева (Москва)
А.Б.Зборовский (Волгоград)
И.А.Зборовская (Волгоград)
Е.Ю.Картвелишвили (Тбилиси)
В.Н.Коваленко (Киев)
В.И.Коненков (Новосибирск)
Н.И.Коршунов (Ярославль)
О.М.Лесняк (Екатеринбург)
Г.А.Лыскина (Москва)
В.Н.Мазуров (Санкт-Петербург)
В.И.Макарова (Архангельск)
Л.В.Меньшикова (Иркутск)
Х.Михельс (Германия)
Э.Н.Оттева (Хабаровск)
В.П.Павлов (Москва)
С.Г.Раденска-Лоповок (Москва)
А.П.Ребров (Саратов)
А.В.Смирнов (Москва)
Н.Ф.Сорока (Минск)
В.Н.Сороцкая (Тула)
Н.П.Шилкина (Ярославль)
И.И.Шейтанов (Болгария)
А. Филиппович-Сосновска (Польша)
С.С.Якушин (Рязань)

*Свидетельство о регистрации средства
массовой информации в Государственном
комитете РФ по печати ПИ № 77-1738
от 14.02.2000 г.*

Установочный тираж 5000 экз.

*При перепечатке ссылка на журнал обя-
зательна.*

© ГУ Институт ревматологии РАМН

Главный редактор:

академик РАМН, д.м.н.,
профессор В.А.Насонова

Зам.главного редактора:

академик РАМН, д.м.н.,
профессор Е.Л.Насонов

Научный редактор:

к.м.н. О.М.Фоломеева

Ответственный секретарь:

к.м.н. В.Н.Амירджанова

Зав. редакцией: Е.В. Гильмутдинова

Ответственный за номер:

д.м.н.,
профессор Л.П. Ананьева

Информация, реклама:

д.м.н. Л.Н.Денисов

Перевод:

д.м.н. Ю.А.Олюнин

Редакционная коллегия:

д.м.н., профессор З.С.Алекберова
д.м.н. Л.И. Алексеева
д.м.н., профессор Л.П.Ананьева
д.м.н., профессор Р.М. Балабанова
д.м.н., профессор Л.И.Беневоленская
д.м.н. Н.В.Бунчук
д.м.н., профессор Н.Н.Кузьмина
д.м.н., профессор Э.С.Мач
д.м.н., профессор Ю.В.Муравьев
д.м.н., профессор В.А.Мякоткин
д.м.н. Т.М. Решетняк
д.м.н., профессор А.И.Сперанский
д.м.н., профессор Н.А.Шостак
д.м.н., профессор Ш.Эрдес

Издательская группа АРР.
115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а
Телефоны: главный редактор (499) 614-39-83
ответственный секретарь 8-909-164-17-95
редакцией (499) 614-42-85

**№ 1,
2008**

Архив журнала
"Научно-практическая ревматология"
в сети Интернет
[http:// www. rheumatolog. ru](http://www.rheumatolog.ru)

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук и издается при поддержке компании «Пьер Фабр Медикамент».

От редактора



Глубокоуважаемые коллеги!

2008 г. для отечественной ревматологии будет чрезвычайно ответственным.

Во-первых, ревматологии в стране исполнится 80 лет. Эта дата связана с организацией в 1928 г. Всесоюзного антиревматического Комитета, по существу ставшего основоположником современной Ассоциации ревматологов России. Но примечательно и другое — работа Комитета привлекла внимание медицинской общественности к ревматологии как к большой и значимой научной и практической проблеме. Во-вторых, исполняется 50 лет со времени создания академиком А.И. Нестеровым Института ревматизма МЗ РСФСР, в последствии ставшим Институтом ревматологии РАМН, поскольку проблема ревматизма была в значительной мере решена. Эти даты должны помочь нам понять прошлое ревматологии и определить ее дальнейшее развитие.

Отечественная ревматология входит в XXI век с новыми проблемами, которые нуждаются в решении и с Вашей помощью. Это, прежде всего, проблема диагностики раннего ревматоидного артрита и новых чрезвычайно эффективных методов его лечения, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли α и интерлейкина — 1.

В этом отношении я хотела бы обратить Ваше внимание на опубликованную в этом номере новую классификацию ревматоидного артрита, уже принятую АРР, и оценить ее достоинства и недостатки.

Не меньшее значение сохраняют диффузные болезни соединительной ткани и системные васкулиты. Как известно, эта рубрика пополнилась антифосфолипидным синдромом, болезнью Бехчета и другими системными заболеваниями.

Все большее значение приобретают дегенеративные и метаболические заболевания суставов (остеоартроз, подагра) и костей (остеопороз).

Однако нам не стоит забывать об инфекциях, имеющих значение факторов риска при анкилозирующем спондилоартрите, и конечно, мы обязаны помнить о ревматической лихорадке, периодически вспыхивающей в связи с активизацией стрептококков группы А.

Этот короткий перечень показывает, что скучать нам не придется — в последние годы было зарегистрировано более 16 млн больных по XIII классу МКБ-X «Болезни костно-мышечной системы». Судя по статистическому нарастанию обращений наших больных за предыдущие годы, 2008 г. будет не легче.

Примите от членов редколлегии журнала «Научно-практическая ревматология» пожелания успехов, удовлетворения проводимой работой и новых крупных достижений в борьбе с теми нелегкими страданиями, которыми занимаются ревматологи.

Главный редактор
Академик РАМН

В.А.Насонова

Содержание

Передовая

- Д.Е.Каратеев, Ю.А.Олюнин*
О классификации ревматоидного артрита 5-16

Оригинальные исследования

- С.В.Шубин, М.М.Урумова, Э.Р.Агабабова, В.Р.Мартынова, Н.И.Колкова, Е.Ю.Моргунова, С.А.Сергиенко, Ю.А.Олюнин, С.И.Солдатова*
Хламидийная инфекция при ревматических заболеваниях 17-24
- Н.Л.Прокопьева, Н.Н.Везикова, И.М.Марусенко, В.А.Рябков*
Ревматоидный артрит и бактериальные инфекции .. 25-30
- Н.В.Лысак, О.В.Бугрова*
Неоптерин у больных на ранней стадии ревматоидного артрита 31-35
- В.Н.Амירджанова, Д.В.Горячев, Н.И.Коришнев, А.П.Ребров, В.Н.Сороцкая*
Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») 36-48

Обзоры

- Н.Д.Львов, А.В.Мельниченко, А.А.Никитина, Е.М.Ахмедова*
Современный взгляд на лимфопролиферативную герпесвирусную иммунопатологию человека 49-54

Лечение ревматических заболеваний

- Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А.*
Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование 55-59

Педиатрическая ревматология

- Н.Н.Кузьмина, Г.Р.Мовсисян, С.О.Салугина, И.П.Никишина, Е.С.Федоров*
Лихорадочный синдром в практике педиатра-ревматолога: от симптома к диагнозу 60-72

Ревмоортопедия

- Н.Б.Шелокова, Е.П.Кошурникова, Е.В.Рожнев, М.Д.Зубова, Е.В.Аршин*
Эффективность реинфузии дренажной крови в раннем постоперационном периоде после первичного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у больных ревматоидным артритом 73-77

Editorial

- D.E.Karateev, Yu.A.Olunin*
About classification of rheumatoid arthritis 5-16

Original studies

- S.V. Shubin, M.M. Urumova, E.R. Agababova, V.R. Martynova, N.I. Kolkova, E.Y. Morgunova, S.A. Sergienko, Y.A. Olyunin, S.I. Soldatova*
Chlamydial infection in rheumatic diseases 17-24
- N.L. Prokopjeva, N.N. Vesikova, I.M. Marusenko, V.A. Ryabkov*
Rheumatoid arthritis and bacterial infections 25-30
- N.V. Lysak, O.V. Bugrova*
Neopterin in patients with early rheumatoid arthritis 31-35
- V.N. Amirdjanova*
SF-36 questionnaire population quality of life indices ... 36-48

Review

- N.D.Lvov, A.V.Melnichenko, A.A.Nikitina, E.M.Achmedova*
Modern view on lymphoproliferation herpes viridae infection in human's immunopathology 49-54

Treatment of rheumatic diseases

- F.M. Kudaeva, V.G. Barskova, V.A. Nasonova*
Comparison of speed of anti-inflammatory and analgesic effect appearance of nimesulid and diclofenac sodium tablets in gout arthritis: a randomized study. 55-59

Pediatric rheumatology

- N.N.Kuzmina, G.R.Movsisian, S.O.Salugina, I.P.Nikishina*
Fever syndrom in pediatric rheumatology practice: from symptom to diagnosis. 60-72

Rheumoorthopedy

- N.B. Shelokova, E.P. Koshurnikova, E.V. Roznev, M.D. Zubova, E.V. Arshin*
Efficacy of drainage blood reinfusion in early postoperative period after total hip arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis..... 73-77

Наблюдения из практики

Л.П.Ананьева, Т.М.Игнатова, А.В.Смирнов
Хронический эрозивный серопозитивный артрит у
больной хроническим гепатитом С. 78-84

История медицины

Н.В.Бунчук
К 150-летию В.М.Бехтерева
Одеревенелость позвоночника с искривлением его,
как особая форма заболевания. Публикация 1892 года
статьи В.М.Бехтерева в еженедельной газете
«Врач» 85-92

Информация

Новые рекомендации EULAR по лечению системной
красной волчанки 93-98

Международные мероприятия по ревматологии
на 2008 год 99

Юбилей

Николай Васильевич Бунчук 100-101

Case reports

L.P. Ananjeva, N.V. Ignatova, A.V. Smirnov
Chronic erosive seropositive arthritis in a patient with
chronic hepatitis C. 78-84

History of medicine

N.V. Bunchuk
About 150 – anniversary of V.M.Bechterev 85-92

Information

New EULAR guidelines about treatment systemic lupus
erythematosus. 93-98

International rheumatology events
in 2008 99

Jubilee

N.V. Bunchuk 100-101

ПЕРЕДОВАЯ

О классификации ревматоидного артрита

Д.Е. Каратеев, Ю.А. Олюнин
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) на протяжении десятилетий остается в центре внимания ревматологической науки, что является отражением большой значимости болезни в общемедицинском и социальном плане [1]. Борьба с этим серьезным заболеванием требует целого ряда научно-организационных мероприятий, одним из которых является формирование современной классификации РА.

Создание достаточно детализированных классификаций разных нозологических форм является хорошей традицией отечественной ревматологии и медицины в целом. При этом главным является практическая направленность классификации. По А. И. Нестерову [2], классификация РА «преследует основную цель — оказать практическому врачу помощь в формировании правильного диагноза и определении методов лечения ... на основе современных представлений о патогенезе и клинике этой болезни». За последние годы представления о задачах классификации не изменились. Р.М. Балабанова, В.А. Насонова [3] в 2001 г. постулировали, что классификация — это «инструмент, необходимый практическому врачу для постановки диагноза, выбора адекватной терапии и оценки ее эффективности». Близкий подход используется и зарубежными коллегами. Так, Испанским ревматологическим обществом цели классификации РА понимаются следующим образом: 1) способствовать правильному выбору терапии и 2) помогать врачу в ежедневной практике [4]. Кроме того очевидно, что классификация (в случае, если она отражает практически значимые закономерности) может быть полезна для статистических целей, а также позволяет проводить сравнительный анализ ситуации в разных учреждениях здравоохранения.

Таким образом, суммируя вышесказанное, отечественная классификация РА должна способствовать:

- формированию у практических врачей представления о болезни, соответствующего современному научному уровню;

- правильной формулировке диагноза;
- правильному выбору терапии, включая обоснование этого выбора;
- сравнимости данных из разных медицинских учреждений;
- регистрации разных форм заболевания.

Очевидно, что только специально разработанная клиническая классификация болезни дает возможность добиться этих практически важных целей. Особенно важно это понимать в связи с необходимостью решения вопроса о роли МКБ10 в классифицировании больных РА.

Конечно, рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения и обязательная для применения в России МКБ10 играет большую роль в статистическом учете больных ревматическими заболеваниями. В то же время создатели данной классификации хорошо понимали ее ограниченность. В Разделе «Правила и инструкции по кодированию данных о смертности и заболеваемости» прямо говорится, что, хотя МКБ стала стандартом «для всех общих эпидемиологических и многих связанных с управлением здравоохранением целей», в то же время она не пригодна и не предназначена для индексирования отдельных клинических случаев» [5]. На уровне конкретного пациента классификация, содержащая более конкретные по сравнению с МКБ данные, необходима, поскольку МКБ не дает возможности оценить состояние пациента и прогнозировать исход болезни. На популяционном уровне клиническая и/или функциональная классификация в комбинации с МКБ позволяет более точно оценить здоровье нации [6]. Один из авторов специально провел консультации с зарубежными ревматологами, занимающимися проблемой раннего артрита (Klaus Machold, Австрия, Tom Huizinga, Нидерланды), на предмет разработки классификации раннего РА и сопутствующих ему состояний. При этом стало ясно видно отношение европейских коллег к МКБ10 как к чисто статистической классификации, не имеющей прямого отношения к клинической практике. Очевидно, что создатели МКБ10 в первую очередь стремились обеспечить возможность классифицировать максимальное число существенно различающихся форм болезни, поэтому такое внимание уделено редким вариантам, типа ревматоидных

узелков (как отдельной формы РА), ревматоидной болезни легких и др. В то же время обычный, “нормальный” РА, конечно же, не описан со всеми подробностями, которые должны быть отражены в клинической классификации. Поэтому строить клиническую классификацию путем переноса в нее части рубрик МКБ10 совершенно нецелесообразно. Наша задача — создать классификацию, отражающую потребности современной ревматологической практики, и обеспечить сопоставимость ее с рубриками МКБ10.

Насущные потребности современной ревматологии в области изучения РА хорошо известны — это возможность раннего установления диагноза, определения активности, стадии и прогноза болезни с целью раннего назначения адекватной терапии и предотвращения развития необратимых структурных и функциональных нарушений. Важно, чтобы отечественная классификация, с одной стороны, отражая российскую специфику, с другой — обеспечивала сопоставимость с международными стандартами. Всем этим требованиям должна удовлетворять новая классификация РА, иначе смысл ее введения не очевиден.

Развитие классификации РА в нашей стране

В 1959 г. А.И. Нестеровым [2] была предложена классификация РА («инфектартрита»). Классификация 1959 г., отличавшаяся клинической направленностью, внутренней логичностью (если опустить ряд моментов, которые сейчас кажутся странными, например, включение в состав РА болезни Бехтерева) и широтой (табл. 1). Бросается в глаза столь актуальное и в настоящее время внимание к дебюту болезни, вариантам ее начала. Кроме того, автор отмечал, что для развернутого диагноза «необходимо определить: 1) течение болезни; 2) активность патологического процесса; 3) степень нарушения функции суставов». Три основных раздела этой классификации были посвящены различным клиническим формам болезни. Позднее эти формы были объединены в рамках одного раздела и появились особые разделы для характеристики течения болезни, степени активности, функции суставов [7]. Этот вариант очень похож на рабочую классификацию РА 1980г., которая на многие годы стала основой унифицированной регистрации РА и его проявлений в нашей стране.

Рабочая классификация РА 1980 г. [8] до своего окончательного варианта прошла длинный путь: проект классификации обсуждался на двух Пленумах Всесоюзного общества ревматологов (1977, 1980), на II Всесоюзном Съезде ревматологов (1978), а также в дискуссии на страницах журнала «Вопросы ревматизма». Кроме того, в 1990 г. в нее были внесены некоторые коррективы [3] (табл. 2). Чрезвычайно положительной чертой данной классификации является ее четкость, логичность и приспособленность к практическому применению,

Таблица 1.

РАБОЧАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ИНФЕКЦИОННОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ПОЛИАРТРИТА (ПО А. И. НЕСТЕРОВУ, 1959, ЦИТ. ПО [2])

I. Преимущественно суставные формы инфектартрита	
1)	Инфектартрит с острым началом болезни
2)	Инфектартрит с подострым началом (и течением) болезни
3)	Инфектартрит с медленным (хроническим) началом и течением болезни
4)	Инфектартрит с «септическим течением»
5)	Болезнь Бехтерева
6)	Ювенильный артрит
II. Суставно-висцеральные формы инфектартрита	
0)	Суставно-сердечная форма (в сочетании с миокардиодистрофией, миокардитом, перикардитом, пороком сердца)
2)	Суставно-почечная форма (сочетание с нефритом, амлоидозом)
3)	Суставно-легочная форма (сочетание с «ревматоидной пневмонией»)
4)	Суставно-нервная форма (с выраженным синдромом поражения нервной системы)
5)	Болезнь Стилла
III. Комбинированные формы	
1)	Инфектартрит и обменно-дистрофический полиартрит
2)	Инфектартрит и ревматизм
3)	Инфектартрит и узелковый периартериит, рассеянная красная волчанка и др.

особенно в отношении формулировки диагноза. Однако позднее в руководствах по ревматологии появились модифицированные варианты рабочей классификации РА. Наиболее значительные изменения были внесены при подготовке клинических рекомендаций по ревматологии, опубликованных в 2005г. [9]. В этом издании классификация уже состоит не из шести, а из пяти подразделов, определение функциональных классов существенно отличается от оригинального, модифицировано описание рентгенологических стадий РА, отсутствует методика определения степени активности болезни, изменен подраздел, посвященный клинико-анатомическим формам [10]. Не исключено, что с учетом современных представлений о заболевании все эти изменения могут быть вполне оправданы. Однако вносились они без широкого обсуждения, без объяснения причин, без принятия коллективного решения. Такая практика может стать причиной серьезных ошибок. Вероятно, гораздо более конструктивные результаты могло бы дать создание новой классификации, разработанной с учетом современных достижений ревматологии.

Первый проект такой классификации был опубликован в 2001 г. [3]. В проекте Рабочей классификации РА 2001 г. сохранены только 4 основных параметра: клинико-иммунологическая характеристика, степень активности, рентгеноло-

Таблица 2

РАБОЧАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (ВНОР, 1990).

Клиническая характеристика	Иммунологическая характеристика	Течение	Степень активности	Рентгенологическая стадия	Функциональная недостаточность
<ul style="list-style-type: none"> • Полиартрит • Олигоартрит • Моноартрит 	<ul style="list-style-type: none"> Серопозитивный Серонегативный 	<ul style="list-style-type: none"> Быстро прогрессирующее Медленно прогрессирующее 	<ul style="list-style-type: none"> 0 1 2 3 	<ul style="list-style-type: none"> I II III IV 	<ul style="list-style-type: none"> Трудоспособность • сохранена • ограничена • утрачена Утрачена способность к самообслуживанию
Системные проявления: Ревматоидные узелки Ишемическая полинейропатия Дигитальный артериит Хр. язвы голеней Феномен Рейно Полисерозит Склерит Лимфаденопатия					
Синдромы: <ul style="list-style-type: none"> • Фелти • Шегрена • Стилла у взрослых 					
Ювенильный ревматоидный артрит					

гическая стадия и «функциональная активность», причем клинико-иммунологическая характеристика дается в соответствии с рубриками МКБ10. В обновленном виде классификация значительно приблизилась к международным стандартам оценки заболевания. Для определения функциональной активности использованы критерии Американской коллегии ревматологов (АКР), что позволяет учитывать три важнейших стороны жизнедеятельности человека: самообслуживание, профессиональную и непрофессиональную деятельность [11]. В то же время методика оценки активности болезни, выбранная для первого варианта новой классификации, не соответствовала общепринятым международным стандартам в данной области.

В 2005 г. опубликован вариант этого проекта [12], где сделана попытка введения дополнительного количественного показателя активности болезни (ПВА). Этот индекс был разработан на основе общепринятого показателя активности DAS 28 с использованием признаков активности болезни, включенных в базовый набор АКР [13]. Данный проект обладает несомненными положительными чертами, в первую очередь, — четкостью формулировок. Однако нам представляется, что в определенной степени слабым местом проекта является именно прямое внесение статистических рубрик МКБ10 в клиническую классификацию, что несколько нарушает логику ее построения (по сравнению с Рабочей классификацией 1980-1990

гг.) и уменьшает ее значимость в качестве образца для формулировки развернутого клинического диагноза.

Классификация РА за рубежом

Следует отметить, что зачастую в российских и зарубежных (англоязычных) публикациях по РА в термин «классификация», "classification") зачастую вкладывается разное содержание. В отечественных статьях под классификацией, как правило, подразумевается отнесение конкретного пациента к той или иной группе внутри нозологической формы РА. В зарубежных публикациях "classification" в большинстве случаев означает то, что данного больного можно классифицировать как имеющего РА (а не другое заболевание). Так, J. Fries и соавт. [42] рассматривают классификационные критерии именно как способные отграничить лиц, имеющих болезнь, от не имеющих ее, а далее выделяют «субклассификационные» критерии, прогностические критерии и т.д. Отсюда определенные трудности при сопоставлении российских и зарубежных работ на эту тему, в частности, при поиске информации по системе MEDLINE.

Это семантическое различие, судя по всему, является отражением радикального различия в подходах. Признавая наличие объективно существующих различий между подгруппами больных РА ("subsets") по клиническим формам, течению и т.д., многие наши коллеги не считают необходимым формально их выделять. В ряде зарубежных реко-

мендаций по ведению больных РА никакой классификации болезни вообще не приводится [14, 15], подразумевается, что активность, прогноз и ответ на терапию должны рассматриваться у каждого пациента индивидуально с применением тех или иных рекомендуемых методов.

С другой стороны, это мнение поддерживается далеко не всеми. Так, E.D. Harris и соавт. считают, что «правильное ведение больного с РА требует первоначальной идентификации стадии, активности и тяжести заболевания» [16]. Тяжесть болезни при этом подразделяется на 3 категории (легкое, среднее и тяжелое течение РА) на основе числа припухших суставов, СОЭ и СРБ, титров РФ, наличия внесуставных проявлений и эрозивного процесса в суставах.

В рекомендациях Испанского ревматологического общества [17] классификации РА посвящена отдельная небольшая глава. Авторы (члены комиссии по разработке клинических рекомендаций) отмечают, что «РА не может быть четко подразделен на различные категории», поэтому предлагают дифференцировать пациентов по двум наиболее, с точки зрения комиссии, значимым, для выбора терапии и оценки исхода параметрам: наличию эрозий и числу припухших суставов. Комбинация четко определенных значений этих показателей (есть эрозии/нет эрозий и $<6/\geq 6$ припухших суставов) дает 4 варианта болезни, располагающихся по возрастанию тяжести — от неэрозивного РА с небольшим числом припухших суставов до эрозивного РА с более чем 6 припухшими суставами. Понимая ограниченность данного подхода, авторы допустили также применение дополнительных классификационных параметров (таких как HAQ, титр РФ, острофазовые показатели, ответ на предшествовавшую терапию), что дает в результате 144 возможных комбинации (при этом авторы признают, что включение дополнительных показателей может быть полезно в конкретных случаях, но ведет к экспоненциальному росту числа вариантов РА). Выделяют особо «псевдополимиалгический» вариант РА у пожилых. Виден (и в определенной степени признается самими авторами) искусственный характер такого метода классифицирования болезни, который приводит к невозможности практического применения данной классификации.

J. Morel и B. Combe [18] на основании изучения проблемы прогноза при раннем РА делают вывод о том, что целесообразно классифицировать РА на благоприятный (benign), умеренный (mild) и тяжелый (severe) варианты, отмечая, что модель заболевания, на основании которой такая классификация может быть построена, в настоящее время нуждается в разработке.

Подходы к созданию нового варианта классификации РА

Необходимо констатировать, что, к сожалению,

до настоящего времени нет серьезных патогенетических оснований для классифицирования РА, поскольку фундаментальные механизмы формирования гетерогенности болезни недостаточно изучены. Вероятно, что развитие генетических исследований сможет дать инструмент для построения классификации нового уровня. В то же время сейчас подразделять больных на группы в зависимости от наличия или отсутствия иммуногенетических маркеров не представляется рациональным из практических соображений. Таким образом, классификация должна основываться на клинических данных.

Исходя из требований практики, в современной классификации РА должны быть отражены следующие основные позиции:

Основной диагноз — это необходимо, поскольку в концепцию МКБ10 заложена разнородность диагнозов РА (2 разные большие рубрики — M05 и M06; кроме того, имеется рубрика M13, к которой отнесены воспалительные артропатии), с учетом наличия особых форм болезни (таких, как синдром Фелти).

Клиническая стадия — отражение современного состояния учения о РА, где большое значение придается ранним этапам болезни.

Активность болезни — является основой для выбора методов лечения и контроля его эффективности.

Наличие или отсутствие системных (внесуставных) проявлений с их характеристикой — поскольку в ряде случаев именно системные проявления определяют тяжесть и прогноз болезни.

Наличие или отсутствие эрозий — это имеет существенное значение (в определенной степени большее, чем рентгенологическая стадия) для верификации диагноза и особенно оценки прогноза.

Наличие или отсутствие антицитруллинированных антител — поскольку этот новый иммунологический тест имеет существенное значение для верификации диагноза и оценки тяжести РА.

Выраженность функциональных нарушений — для оценки прогноза и определения трудоспособности.

Наличие осложнений болезни, которые нередко определяют тяжесть состояния пациента.

Определение РА

В известной статье Р.М. Балабановой и В.А. Насоновой [3] справедливо указывается, что «при разработке классификации, в первую очередь, необходимо дать определение болезни, унифицировав терминологию». При этом парадоксальным образом определение и классификация болезни выполняют в определенной степени противоположные функции: определение указывает на то, что объединяет всех пациентов, страдающих данным недугом, в то время как классификация демонстрирует различия (по стадии, активности и т.д.) между группами больных, отражая гетерогенность

заболевания.

Еще А. И. Нестеров [2], специально отмечая системность и общий характер заболевания, тем не менее чрезвычайно точно заострял внимание на том, что облик РА (по тогдашней терминологии — «инфекционного неспецифического полиартрита») определяет именно «постоянное и хроническое поражение суставов первично воспалительного происхождения, которое доминирует в клинической картине инфекционного неспецифического полиартрита (инфектартрита) и придает этой болезни яркую индивидуальность, позволяя выделить ее в самостоятельную нозологическую форму среди других коллагеновых болезней».

По мере дальнейшего развития представлений о характере заболевания было сформулировано еще несколько определений [19]. Каждое из них имеет свои достоинства и недостатки, но ни одно не дает всеобъемлющей характеристики природы РА. На наш взгляд, одной из наиболее удачных следует признать формулировку E.D. Harris [20]: «РА — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов». Она вполне адекватна современному состоянию ревматологической науки. Это определение представлено в последних публикациях Ассоциации ревматологов России и размещено на сайте этой организации. На наш взгляд, эту формулировку можно использовать в качестве основы классификации.

Основной диагноз и клинические стадии болезни

Категории клинической стадийности отсутствовали в предыдущих Рабочих классификациях. Но в настоящее время прогресс научной медицины привел многих исследователей к мысли о необходимости отражения в классификации гетерогенности и стадийности РА, в первую очередь, это касается раннего РА, который часто дебютирует как «недифференцированный артрит» (НА). W. Dixon и D. Symmons [21] выделяют 4 этапа развития заболевания (включая доклиническую стадию). При этом авторы считают более целесообразным использовать не термин «ранний РА», а термин «недифференцированный воспалительный артрит», преимущественно за счет того, что последняя формулировка отражает относительно нестабильное состояние пациента на ранней стадии болезни, когда отчетливая клиническая картина еще не сформировалась и вероятность развития стойкой ремиссии достаточно велика.

Сейчас принято определять ранний РА как заболевание с длительностью симптоматики до 3 месяцев, поскольку в течение этого периода можно сделать вывод о стойкости артрита [22, 23] (этот период часто называют «очень ранним» РА), или как РА с длительностью болезни до 2 лет [24, 25], когда можно определить наличие или отсутствие

типичного эрозивного процесса в суставах. С практической точки зрения, учитывая среднюю длительность симптоматики до установления диагноза (5–6 месяцев и более), конечно, более реальным представляется второй вариант.

Кроме ранней стадии РА, обсуждается также стадийность течения болезни на более поздних этапах. E.D. Harris, P.H. Schur и R.N. Maini [16] используют термин “recent-onset RA” для описания группы пациентов с небольшой давностью болезни, но соответствующих классификационным критериям АКР 1987, а в целом предлагают классифицировать РА по стадиям, как: 1) «недавно начавшееся» (recent-onset) заболевание; 2) «установившееся» (established) заболевание с отчетливо выраженной симптоматикой при длительности болезни как минимум 6–12 месяцев; 3) «конечную стадию» (end-stage) болезни с выраженной деструкцией суставов без активного воспаления. В испанских клинических рекомендациях [17] в качестве особых форм РА также выделяется «конечная стадия», или «перегоревший (burnt-out)» РА.

Нам представляется, что эти зарубежные рекомендации вполне логичны, так как отражают закономерности течения РА у большинства пациентов. Русскими эквивалентами англоязычных терминов могут быть понятия «ранней», «развернутой» (т.е. с типичной клинической, лабораторной, инструментальной симптоматикой РА) и «поздней» стадий болезни. Границей по длительности болезни, отделяющей «ранний» артрит от других стадий, может служить 2-летний период, поскольку за это время обычно формируется классическая симптоматика даже у пациентов с атипичным началом РА, и этого же периода достаточно для уточнения диагноза у большинства пациентов с НА.

Практический смысл определения клинических стадий РА состоит в различных подходах к целям терапии, которые представляются следующими:

ранняя стадия — достижение клинической ремиссии

развернутая — достижение стойко низкой активности болезни и торможение прогрессирования эрозивного процесса, возможно — ремиссия

поздняя — сохранение качества жизни, реабилитация (с важной ролью ортопедической хирургии), профилактика и лечение осложнений.

Существует мнение, что внесение раздела «ранний ревматоидный артрит» в классификацию не требуется, поскольку соответствие критериям АСР 1987 означает отнесение больного к группе РА. В то же время опыт клиник «раннего артрита» во всем мире [23, 24, 25, 26] совершенно определенно устанавливает 2 факта: 1) среди пациентов с так называемым недифференцированным артритом РА развивается значительно чаще, чем другие заболевания; 2) у больных, соответствующих критериям АСР, но с длительностью симптоматики в преде-

лах 12-16 недель, при активном лечении развитие ремиссии значительно более вероятно, чем у пациентов с большей продолжительностью заболевания. Это подтверждается и нашим собственным опытом наблюдения за когортой больных с ранним артритом, включенных в исследования по программе РАДИКАЛ.

Таким образом, можно считать установленным, что, с одной стороны, целесообразно рассматривать больных с «недифференцированным артритом» как пациентов, потенциально страдающих РА, а с другой стороны, для больного важно, чтобы диагноз РА был выставлен как можно раньше, для того чтобы как можно раньше было назначено лечение. Данная парадигма нашла отражение в рекомендациях EULAR по ведению больных с ранним артритом [27], где постулируется возможность назначения базисной противовоспалительной терапии пациентам, не полностью соответствующим критериям РА 1987 г. (включая больных с олигоартритом!), но имеющих факторы риска развития стойких изменений суставов, таких как деструкция, контрактуры, анкилозы. В связи с этим весьма целесообразным представляется в отечественной классификации отнести пациентов с полиарткулярным НА и наличием факторов риска развития персистирующего артрита к категории «другие РА» — МО6, а к категории М13 относить больных с подозрением на воспалительное заболевание суставов, не имеющих этих факторов риска (например, моноартрит крупного сустава, нестойкий артрит и т.п.).

Включение в классификацию рубрики «недифференцированный артрит», помимо научной обоснованности, на практике позволит избежать широко распространенной и в целом очень серьезной (как для статистики, так и для пациентов) проблемы, когда таким пациентам с атипичными вариантами поражения суставов без серьезных оснований устанавливается диагноз реактивного артрита и проводится необоснованная антибактериальная терапия. Кроме того, нет необходимости сохранять понятия ревматоидного моно- и олигоартрита, поскольку реально они касались именно пациентов с атипичным воспалительным поражением суставов.

Активность заболевания

Оценка активности РА разными способами (от определения «на глаз» до подсчета индексов) всегда присутствует в повседневной работе ревматолога. Оценка активности болезни является ключевым моментом при выборе терапии и принятии решения об ее изменении.

Российские исследователи всегда уделяли самое пристальное внимание количественной оценке активности РА. Еще в начале 70-х годов сотрудниками Института ревматизма АМН СССР совместно с коллективом Поликлинического медицинского института Лейпцига была разработана методика

количественного определения активности РА, основанная на анализе 3 клинических и 3 лабораторных показателей [28]. Позднее этот метод был включен в рабочую классификацию РА. Он вполне адекватно соответствовал уровню медицинской науки того периода. Однако со временем представления о принципах определения активности претерпели существенные изменения.

За последние годы международным стандартом при определении активности РА стал несомненно, индекс DAS (наиболее широко применяется упрощенный вариант — DAS28) [29]. Поскольку с активностью болезни неразрывно связано понятие ремиссии (как отсутствие активности, или наличие нулевой активности), то возможность развития ремиссии также должна быть отражена в классификации. Подсчет индекса DAS28 чрезвычайно удобен и в отношении оценки ремиссии, поскольку в целом ряде работ было показано, что его уровень ниже 2,6 баллов соответствует критериям ремиссии [29-32]. Следует, правда, отметить, что роль DAS28 как критерия ремиссии оспаривается некоторыми исследователями [33, 34].

Показана также целесообразность использования интегрального показателя активности болезни DAS28 в фармакоэкономическом анализе [35]. Поэтому, если мы хотим, чтобы наша классификация базировалась на параметрах, делающих возможным использование зарубежного опыта оценки экономической эффективности лечения, необходимо обеспечить сопоставимость их с общепринятыми в мире методами.

Классификация не является чем-то застывшим и неподвижным, она развивается и изменяется в соответствии с развитием науки [3]. Однако это совершенно не означает, что введенные в классификацию методы оценки состояния пациента (в частности, определения активности болезни) могут изменяться каждые год-два, поскольку классификация, помимо всего прочего, должна обеспечить возможность оценки того или иного параметра, в том числе активности, в динамике на протяжении многих лет.

Для практики важно, является ли РА активным или активность болезни невысока, в первую очередь, для выбора более или менее агрессивных методов лечения (например, при низкой активности может быть целесообразным назначение сульфасалазина, при высокой — метотрексата). Оправдано также выделение группы пациентов с чрезвычайно высокой активностью воспаления как потенциальных кандидатов на лечение биологическими антицитокиновыми препаратами или методами так называемой интенсивной терапии (пульс-терапия и др.). Методики измерения активности болезни на протяжении предшествующих 10-15 лет изменялись неоднократно, в том числе и в рекомендациях EULAR. Помимо оригинального DAS4, был пред-

ложен DAS3, затем широкую популярность завоевал DAS28, который также существует в различных модификациях, возможно, через год будет введен новый индекс, но, по сути, все они отражают одни и те же показатели и одни и те же процессы. В конце концов, вряд ли найдется в мире хотя бы один обладающий здравым смыслом ревматолог, который будет считать, что есть существенное различие в отношении выбора терапии между конкретными цифровыми значениями DAS28 (например, между 3,8 балла и 4,0 балла). А вот значения DAS28, позволяющие классифицировать больного как имеющего низкую (то есть I степени) или высокую (то есть III степени) активность болезни (например, 2,7 балла и 5,3 балла), несомненно, влияют на врачебный выбор терапии.

На наш взгляд, при создании отечественной классификации РА индекс DAS28 следует использовать как базовый метод определения активности. Такой подход позволит обеспечить максимально возможное соответствие результатов оценки международным стандартам в данной области и сопоставимость данных отечественных и зарубежных исследований. В то же время нам представляется нецелесообразным жестко привязывать классификацию активности болезни к конкретному способу вычисления суммарного показателя. Принципиальной является, в первую очередь, клиническая значимость трех уровней активности, на которой была построена методика оценки по DAS28. Наличие высокой активности по DAS показывает, что больной, скорее всего, нуждается в усилении базисной терапии. При низкой активности усиление базисной терапии, скорее всего, не требуется. Умеренная активность соответствует тому диапазону значений индекса, при котором сама по себе количественная оценка активности не позволяет дать определенные рекомендации по коррекции терапии и предоставляет врачу широкое право выбора тактики и метода лечения.

В настоящее время в России и за рубежом активно изучается возможность использования в клинической практике упрощенных методов количественной оценки активности. J.S. Smolen и соавт. предложили индекс SDAI, затем появилась его модификация — CDAI [36, 37]. В Институте ревматологии РАМН разработан индекс ПВА [13]. Не исключено, что один из этих методов в перспективе может быть использован в повседневной клинической практике как аналог DAS28. Разумно сохранить в классификации РА понятие о 0 (ремиссия), I, II и III степенях активности болезни, которые могут определяться разными способами, с указанием, какая конкретная методика использовалась, например: активность I степени (по DAS28) или активность II степени (по ПВА).

Системные проявления

В отечественной литературе по РА традиционно большое внимание уделяется системным (внесу-

ставным) проявлениям заболевания. Нам представляется, что перечень внесуставных проявлений РА требует дальнейшего уточнения и может быть предметом дискуссии при обсуждении проекта новой классификации. На наш взгляд, такие проявления РА, как вторичный амилоидоз, системный остеопороз и некоторые другие правильнее было бы рассматривать как осложнения болезни. Подобные признаки представляют собой скорее результат, но не проявление активного воспалительного процесса.

Инструментальная характеристика

Развитие инструментальной диагностики РА привело к тому, что структурные изменения в суставах кистей и стоп (а также других) достаточно широко выявляются теперь, как минимум, 3 способами — с помощью стандартной рентгенографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ). МРТ кистей во многих случаях (особенно при раннем РА) может превосходить рентгенографию по возможности выявления эрозий.

Надо обратить внимание на то, что именно факт развития эрозивного артрита является одним из важнейших факторов неблагоприятного прогноза и показанием для выбора более агрессивной схемы лечения [38, 27]. Поэтому, сохраняя классификацию Штейнброекера для рентгенологического метода, целесообразно ввести понятие «эрозивного» и «неэрозивного» РА, давая возможность оценивать результаты других современных инструментальных методик.

Дополнительная иммунологическая характеристика — антицитруллиновые антитела

Определение антицитруллиновых антител, в первую очередь, — антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), является крупным шагом вперед в диагностике РА. Как РФ, так и АЦЦП имеют важное значение как показатели персистенции воспаления и развития типичного РА у больных с ранним артритом [21, 27, 39]. Кроме того, АЦЦП — важный прогностический фактор, который может быть полезен при выборе терапии [39-41]. В литературе обсуждается необходимость внесения антицитруллиновых антител в критерии РА [43]. Поэтому наличие или отсутствие АЦЦП целесообразно внести в клиническую классификацию РА и отразить в диагнозе.

Функциональные нарушения

В связи с практическими нуждами здравоохранения целесообразно сохранить в классификации понятие функциональных классов в соответствии с проектом Рабочей классификации 2002 г. [3, 12].

Осложнения

В Рабочую классификацию РА 1980-1990 г. и ее пересмотр не вошла такая важная категория, как осложнения болезни. А ведь такие проявления, как туннельные синдромы (например, синдром карпального канала), аваскулярные (ишемические)

некрозы костей, подвывих в атлanto-аксиальном суставе, развитие вторичного амилоидоза, нередко определяют тяжесть состояния и тактику ведения больного, поэтому требуется их отражение в классификации и диагнозе. Среди потенциальных осложнений необходимо отметить также большую роль кардиоваскулярной патологии, в первую очередь, ускоренное развитие атеросклероза, по поводу чего существует огромная литература.

Классификация ревматоидного артрита 2007 г.

Необходимость разработки новой версии Классификации РА назрела давно. Это связано с прогрессом современной ревматологической науки, которая за последние 10-15 лет обогатилась новыми представлениями о патогенезе заболевания и новыми концепциями ведения больных РА (такими, как концепция «окна возможности»), новыми лабораторными и инструментальными методами исследования, новыми методами лечения и целыми классами терапевтических агентов, таких, как биологические препараты. В зарубежной литературе в последнее время активно обсуждается необходимость пересмотра критериев РА [45-47]. Все это не могло не найти отражения в классификации болезни.

Проект новой классификации был разработан коллективом ГУ Института ревматологии РАМН и представляет собой эволюционное развитие предыдущих вариантов отечественной Рабочей классификации РА [3, 8, 12]. Данный проект рассматривался на заседаниях Всероссийского конгресса ревматологов (Саратов 2003г.), IV съезда ревматологов России (Казань 2005г.), был предметом длительных дискуссий на заседаниях Рабочей группы по стандартизации методов исследования при РА, созданной в рамках Проблемной комиссии АРР как постоянно действующий рабочий орган. Рабочая группа действовала в следующем составе (в скобках — курируемое направление деятельности): д.м.н. Сатыбалдыев А.М. (председатель), к.м.н. Амирджанова В.Н. (оценка качества жизни), к.м.н. Дыдыкина И.С. (регистрация нежелательных явлений), д.м.н. Каратеев Д.Е. (классификация), д.м.н. Лукина Г.В. (регистрация информации по лечению), д.м.н. Олюнин Ю.А. (стандарты обследования), к.м.н. Рубцов О.В. (медицинская статистика). Проект был опубликован на сайте АРР (<http://www.rheumatolog.ru/>).

В рамках Научно-практической конференции «Многообразие артритов: диагностика и лечение», проходившей в Москве 27 — 30 ноября 2007 г., был проведен круглый стол «Классификация ревматоидного артрита» под председательством

академика РАМН В.А. Насоновой и профессора Я.А. Сигидина, на котором также прошла активная дискуссия по данному проекту. На основании высказанных в дискуссиях мнений проект подвергся доработке и был принят как окончательный вариант на заседании Пленума Ассоциации ревматологов России (АРР) 30 ноября 2007 г.

По сравнению с предыдущими версиями классификаций, Классификация РА 2007 г. содержит следующие основные изменения:

Введено понятие «вероятного РА», которое необходимо для того, чтобы классифицировать большой контингент пациентов с т.н. недифференцированным артритом, имеющих признаки воспалительного поражения суставов (и поэтому нуждающихся в противовоспалительной терапии, в соответствии с рекомендациями EULAR [27]), но еще не соответствующих критериям РА (ACR, 1987 [44]).

Введено понятие «клинической стадии РА», которое позволяет классифицировать больных с очень ранним и ранним артритом, что необходимо для внедрения в практику методов ранней агрессивной терапии.

Модифицирована система определения степени активности болезни на основании индекса DAS28, что соответствует европейским стандартам обследования. В то же время остается возможность применения других методов определения активности РА при наличии хорошей сопоставимости с базовым.

Введен перечень наиболее значимых внесуставных (системных) проявлений РА.

Добавлена характеристика РА в зависимости от наличия или отсутствия эрозий, в том числе с учетом данных новых перспективных инструментальных методов, таких как МРТ и УЗИ суставов.

Добавлена новая иммунологическая характеристика — наличие или отсутствие антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Введена новая рубрика — «Осложнения», которая необходима для классифицирования целого ряда состояний, зачастую определяющих тяжесть пациента.

Новая классификация состоит из 8 основных рубрик, позволяющих дать развернутую и в то же время достаточно компактную характеристику состояния больного РА (см. Приложение 1). Для удобства использования Классификация РА 2007 г. дополнена комментариями (Приложение 2), содержащими также примеры формулировки диагнозов.

КЛАССИФИКАЦИЯ РА

(принята на заседании Пленума Ассоциации ревматологов России 30 сентября 2007 г.)

1. Основной диагноз:

■ Ревматоидный артрит серопозитивный (M05.8)

■ Ревматоидный артрит серонегативный (M06.0)

■ Особые клинические формы ревматоидного артрита:

□ Синдром Фелти (M05.0)

□ Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (M06.1)

■ Ревматоидный артрит вероятный (M05.9, M06.4, M06.9)

2. Клиническая стадия:

■ Очень ранняя стадия: длительность болезни < 6 месяцев

■ Ранняя стадия: длительность болезни 6 мес. - 1 год

■ Развернутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики РА

■ Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкции мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений

3. Активность болезни:

■ 0 = ремиссия (DAS28 < 2,6)

■ 1 = низкая (2,6 < DAS28 < 3,2)

■ 2 = средняя (DAS28 3,2 - 5,1)

■ 3 = высокая (DAS28 > 5,1)

4. Внесуставные (системные) проявления:

1. ревматоидные узелки

2. кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит)

3. васкулит других органов

4. нейропатия (моноеврит, полинейропатия)

5. плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной)

6. синдром Шегрена

7. поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки)

5. Инструментальная характеристика:

• Наличие эрозий (с использованием рентгенографии, возможно МРТ, УЗИ):

○ Неэрозивный

○ Эрозивный

• Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру, модификация):

I - околоуставной остеопороз

II - остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии

III - признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах

IV - признаки предыдущей стадии + костный анкилоз

6. Дополнительная иммунологическая характеристика - антицитруллиновые антитела:

• АЦЦП - позитивный

• АЦЦП - негативный

7. Функциональный класс:

I - полностью сохранены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

II - сохранены: самообслуживание, профессиональная деятельность, ограничена: непрофессиональная деятельность

III - сохранено: самообслуживание, ограничены: непрофессиональная и профессиональная деятельность

IV - ограничены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

8. Осложнения:

1. вторичный системный амилоидоз

2. вторичный артроз

3. остеопороз (системный)

4. остеонекроз

5. туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов)

6. подвывих в атлanto-аксиальном суставе, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника

7. атеросклероз

КОММЕНТАРИИ К КЛАССИФИКАЦИИ РА:

1. К рубрике «Основной диагноз»:

Серопозитивность и серонегативность определяются по тесту на ревматоидный фактор, который должен быть проведен с использованием достоверного количественного или полуколичественного теста (латекс-тест, иммуноферментный метод, иммунонефелометрический метод).

2. К рубрике 3 «Активность болезни»:

а) В качестве базового метода оценки активности рекомендуется применять индекс DAS28.

Формула для вычисления DAS28:

$$\text{DAS28} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70\ln\text{СОЭ} + 0,14\text{ООСЗ}$$

где ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов из следующих 28: плечевые, локтевые, лучезапястные, пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые, коленные,

СОЭ — скорость оседания эритроцитов по методу Вестергрена,

ООСЗ — общая оценка больным состоянием здоровья в мм по 100 миллиметровой визуальной аналоговой шкале

(источник: <http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/index.html>)

б) Допустимо использование других методов подсчета активности, для которых доказана хорошая сопоставимость с DAS28

3. К рубрике 5 «Инструментальная характеристика»:

Развернутая характеристика рентгенологической стадии (по снимкам суставов кистей и стоп):

1 стадия. Небольшой околосуставной остеопороз. Единичные кистовидные просветления костной ткани. Незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах.

2 стадия. Умеренный (выраженный) околосуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Единичные эрозии суставных поверхностей (1-4). Небольшие деформации костей.

3 стадия. Умеренный (выраженный) околосуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии суставных поверх-

ностей (5 и более). Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов.

4 стадия. Умеренный (выраженный) околосуставной (распространенный) остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии костей и суставных поверхностей. Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов. Единичные (множественные) костные анкилозы. Субхондральный остеосклероз. Остеофиты на краях суставных поверхностей.

4. К рубрике 7 - Описание характеристик для определения функционального класса:

- Самообслуживание: одевание, принятие пищи, уход за собой и т.д.

- Непрофессиональная деятельность: элементы отдыха, досуга, занятия спортом и др. с учетом половых и возрастных предпочтений.

- Профессиональная деятельность: работа, учеба, ведение домашнего хозяйства (для домработников).

Примеры формулировки клинических диагнозов:

- Ревматоидный артрит серопозитивный (M05.8), развернутая стадия, активность II, эрозивный (рентгенологическая стадия II), с системными проявлениями (ревматоидные узелки), АЦЦП (-), ФК II.

- Ревматоидный артрит серонегативный (M06.0), ранняя стадия, активность III, неэрозивный (рентгенологическая стадия I), АЦЦП (+), ФК I.

- Ревматоидный артрит серопозитивный (M05.8), поздняя стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия III), активность II, с системными проявлениями (ревматоидные узелки, дигитальный артериит), АЦЦП (? — не исследовано), ФК III, осложнения — синдром карпального канала справа, вторичный амилоидоз с поражением почек.

- Вероятный ревматоидный артрит (M06.9), серонегативный, ранняя стадия, активность II, неэрозивный (рентгенологическая стадия I), АЦЦП (+), ФК I.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. *Тер. архив*, 2004, 5, 5-7
2. Нестеров А.И. Инфекционный неспецифический (эволютивный) полиартрит. В кн.: *Многомное руководство по внутренним болезням. Т. VIII.* — М.: Медицина, 1965, 136-206
3. Балабанова Р.М., Насонова В.А. К вопросу о совершенствовании рабочей классификации ревматоидного артрита. *Научно-практич. ревматол.*, 2001, 5, 91-95
4. GUIPCAR Group. In: *Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2001.* 146 p.
5. МКБ-10, Адаптированный вариант. Подготовлен в отделе медицинской демографии и Международной классификации болезней НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко РАМН. Введен в действие приказом Минздрава Российской Федерации от 27.05.97 N 170. Дата введения: 01.01.99 г. ЧАСТЬ II «Основные определения и рекомендации по шифровке данных о заболеваемости и смертности», Раздел «Правила и инструкции по кодированию данных о смертности и заболеваемости».
6. Scott D., Smith C., Kingsley G. What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2005, 19, 1, 117-136
7. Астапенко М.Г., Пихлак Э.Г. *Болезни суставов.* М., Медицина 1966, 151.
8. Классификация ревматоидного артрита. *Вопр. ревматизма*, 1982, 2, 55-56
9. Клинические рекомендации. *Ревматология.* Под ред. Е.Л. Насонова, М., ГЭОТАР-Медиа, 2005, 25
10. Муравьев Ю.В. Дискуссионные вопросы отечественной классификации ревматоидного артрита. *Научно-практич. ревматол.*, 2007, 2, 80-83.
11. Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н. К вопросу о совершенствовании рабочей классификации ревматоидного артрита. Определение функциональной способности пациента. *Научно-практич. ревматол.*, 2001, 5, 96-97.
12. Балабанова Р.М., Олюнин Ю.А. Клиническая классификация ревматоидного артрита (проект для обсуждения). *Научно-практич. ревматол.*, 2005, 2, 83-84
13. Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М. Определение активности ревматоидного артрита в клинической практике *Тер. архив*, 2005, 5, 23-26
14. Management of Early Rheumatoid Arthritis, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk>
15. O'Dell J.R., Cannella A.C., Rheumatoid arthritis. PIER, Clinical guidance from American College of Physicians, <http://pier.acponline.org/physicians/diseases/d205/d205.html>
16. Harris E.D., Jr, Schur P.H., Maini R.N. Overview of the management of rheumatoid arthritis. *UpToDate* (v. 12.1), 2003
17. GUIPCAR Group. In: *Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2001.* 146 p.
18. Morel J., Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2005, 19, 1, 137-146
19. Муравьев Ю.В. О классификации ревматоидного артрита. *Научно-практич. ревматол.*, 2005, 4, 107-108
20. Harris E. D. Jr. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 1277-1289
21. Dixon W., Symmons D. Does early rheumatoid arthritis exist? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2005, 19, 1, 37-53
22. Quinn M.A., Conaghan P.G., Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40, 1211-1220
23. Machold K.P., Nell V.P., Stamm T.A. et al. The Austrian Early Arthritis Registry. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003, 21, 5 (suppl. 31), S113-117.
24. Scott D.L. The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46(2), 286-290.
25. van Aken J., van Bilsen J.H., Allaart C.F., et al. The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003, 21, 5 (Suppl. 31), S100-105.
26. Jansen L., van Schaardenburg D., van der Horst-Bruinsma I., Dijkmans B. One year outcome of undifferentiated polyarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 700-703
27. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66, 1, 34-45
28. Отто В., Астапенко М.Г., Трофимова Т.М. и др. Усовершенствование и апробация критериев диагностики активности процесса при ревматоидном артрите. *Вопр. ревматизма*, 1975, 3, 18-22
29. Van Riel P.L., van Gestel A.M. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59 (suppl 1), i28-31
30. Svensson B., Schaufelberger C., Telemann A., Theander J. Remission and response to early treatment of RA assessed by the Disease Activity Score. BARFOT study group. *Better Anti-rheumatic Pharmacotherapy. Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39, 1031-1036
31. Balsa A., Carmona L., Gonzalez-Alvaro I. et al. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28)

- and DAS28–3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2004, 31, 40–46
32. Fransen J., Creemers M.C., Van Riel P.L. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43, 1252–1255
 33. Mäkinen H., Kautiainen H., Hannonen P., Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 1410–1413
 34. Van Riel P.L., Fransen J. To be in remission or not: is that the question? *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 1389–1390
 35. Kobelt G., Eberhardt K., Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 4–10
 36. Smolen J.S., Breedveld F.C., Schiff M.H. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42, 244–257.
 37. Aletaha D., Nell V.P.K., Stamm t. et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis : validation of a clinical activity score. *Arthr. Res. Ther.*, 2005, 7, 4, R796–R806
 38. Каратеев Д.Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. *Научно-практич. ревматол.*, 2004, 1, 8–14
 39. Чемерис Н.А. Особенности диагностики ревматоидного артрита на ранней стадии. Автореф. дисс. к.мн, М., 2005.
 40. Bas S., Genevay S., Meyer O. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2003, 42, 677–680.
 41. Forslind K., Ahlmen M., Eberhardt K. et al. BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63(9), 1090–1095.
 42. Fries J., Hochberg M., Metsger T. et al. Criteria for rheumatic disease. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37, 454–462
 43. Classification criteria for rheumatoid arthritis—time to abandon rheumatoid factor? Editorial. *Rheumatology*, 2007, 46, 725–726
 44. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1988, 31, 315–324
 45. Aletaha D., Breedveld F., Smolen J. The Need for New Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2005, 52, 3333–3336
 46. Development of Classification and Response Criteria for Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)*, 2006, 55, 348–352
 47. Jonson S., Goek O.-N., Singh-Grewal D. et al. Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. *Arthr. Rheum. (Arthritis Care & Research)*, 2007, 57, 1119–1133

Поступила 1.10.07

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хламидийная инфекция при ревматических заболеваниях

С.В.Шубин, М.М.Урумова, Э.Р.Агабабова, В.Р.Мартынова*, Н.И.Колкова*, Е.Ю.Моргунова*,
С.А.Сергиенко*, Ю.А.Олюнин, С.И.Солдатова.

ГУ Институт ревматологии РАМН, г. Москва (115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34а.,
ГУ Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН*, г. Москва

Резюме

Методом выделения в культуре клеток McCoу были исследованы биоптаты синовиальной оболочки, полученные при артроскопии коленных (37 случаев) и плечевого сустава (1 случай) от больных реактивным урогенным артритом (n=19), анкилозирующим спондилитом (n=3), недифференцированным спондилоартритом (n=4), псориатическим артритом (n=4) и ревматоидным артритом (n=8) с целью выделения жизнеспособных *Ch. trachomatis*. Хламидии были выделены из синовиальной ткани в 16 из 38 исследованных биоптатов при всех нозологических формах артрита, кроме анкилозирующего спондилита. В большинстве случаев выделение хламидий из синовиальной ткани совпадало с наличием урогенитального хламидиоза.

Ключевые слова: *Chlamidya trachomatis*, синовиальная ткань, артроскопия, ревматические заболевания.

17

В 70-х годах прошлого века в ревматологии появился термин «реактивный артрит» (ReA). Реактивными артритами предлагалось называть воспалительные заболевания суставов, которые возникают в тесной хронологической связи с какой-либо экстраартикулярной инфекцией, причем подразумевалось, что ни микробы, ни их антигены не обнаруживаются в полости сустава. Допускалось, однако, что с совершенствованием методов исследований, возможно, последнее утверждение будет пересмотрено. И действительно, вскоре появились первые сообщения о том, что при реактивных артритах, ассоциированных с хламидийной инфекцией, этот микроб может быть обнаружен не только в урогенитальном очаге, но и в полости сустава [1,6,15]. В результате этих исследований были получены 3 лабораторных штамма хламидий, которые имели некоторые биологические отличия от штаммов, выделенных ранее при урогенитальном хламидиозе [7].

Хламидии — облигатные внутриклеточные пато-

генные грамотрицательные бактерии, вызывающие различные заболевания человека, животных и птиц. Нормальный цикл развития хламидий обычно продолжается 48-72 часа. При этом хламидии преобразуются из инфекционных элементарных телец (ЭТ) в вегетативную форму — внутриклеточные ретикулярные тельца и далее вновь образуют инфекционные ЭТ, которые внедряются в окружающие клетки хозяина, продолжая инфекционный процесс. В ряде случаев при воздействии различных факторов естественный цикл развития хламидий нарушается и появляются структуры, напоминающие L-формы других бактерий, что приводит к возникновению персистентной хламидийной инфекции. При этом хламидии существуют внутри клеток хозяина, но их рост, деление и дифференциация в ЭТ задерживаются. Это приводит к скрытому (персистентному) состоянию инфекции. Диагностика таких форм инфекции весьма затруднена. Культуральные методы диагностики в таких случаях, как правило, дают отрицательные результаты. Ограниченная метаболическая активность влияет на биохимические и антигенные характеристики микроорганизма, но он сохраняет способность возобновлять активный рост и процесс реорганизации в инфекционные формы. Необходимо отметить, что

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,
ГУ Институт ревматологии РАМН
Тел/факс: 8-499-614-44-54

в состоянии персистенции хламидии совершенно нечувствительны к воздействию антибиотиков.

В 1990-х годах при внедрении методик полимеразной (ПЦР) и лигазной (ЛЦР) цепных реакций для идентификации микробных антигенов в различных биологических средах было показано, что в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке больных РеА и синдромом (болезнью) Рейтера в большей части случаев (до 75%) присутствуют ДНК и/или РНК хламидий [14, 18, 19]. Одновременно было показано, что этот феномен, но со значительно меньшей частотой, отмечается и при других ревматических заболеваниях и даже при исследовании синовиальной оболочки у клинически здоровых лиц [16]. Было также показано, что положительные результаты ПЦР на антигены хламидий выявляются чаще при исследовании синовиальной оболочки, чем синовиальной жидкости. А. Гро и соавт., J. G. Kuipers и соавт. обнаружили возможность поглощения элементарных телец хламидий и сохранения их в моноцитах периферической крови до 14 суток [4, 12]. Этот факт может объяснить гематогенный путь заноса микробов в полость сустава из первичного (урогенитального) очага.

Патогенетическая значимость выявления методами молекулярной гибридизации ДНК или РНК хламидий в суставах остается не доказанной, так как они обнаруживаются при различных суставных заболеваниях и у лиц, не имеющих явной суставной патологии. Кроме того, при использовании ПЦР в полости суставов были обнаружены антигены различных микробов, иногда сразу нескольких, которые, по современным взглядам, не имеют никакого отношения к заболеваниям суставов [10,12]. Остается неясным, может ли иметь какое-либо патогенетическое значение факт присутствия антигенов микробов в полости сустава.

В настоящее время общепризнано, что хламидии являются одним из основных триггеров РеА. Как отмечалось выше, ранее было показано, что их антигены, в частности ДНК, в ряде случаев могут быть обнаружены в синовиальной ткани или синовиальной жидкости при РеА и реже при других суставных заболеваниях и даже в клинически асимптомных суставах [16]. Имеются также немногочисленные сообщения об обнаружении в суставах при РеА жизнеспособных хламидий, но с измененными биологическими свойствами [13]. Возможно, что факт их обнаружения является лишь результатом гематогенного (или лимфогенного) заноса хламидий или их антигенов в полость сустава из уrogenитального очага и это — особенность самой хламидийной инфекции, не относящаяся к патогенезу суставного воспаления. В современной литературе имеются лишь единичные работы, в которых проводится сопоставление результатов микробиологических исследований на хламидийную инфекцию в уrogenитальном тракте и в полости сустава. Также нет сведений о возможности

обнаружения жизнеспособных хламидий в уrogenитальном тракте и синовиальной ткани при различных ревматических заболеваниях. Возможно, что обнаружение хламидий в полости сустава могло бы стать одним из основных диагностических критериев РеА.

В связи с вышеизложенным, нами была поставлена цель: определить частоту выделения жизнеспособных хламидий из синовиальной ткани у больных РеА, анкилозирующим спондилитом (АС), недифференцированной серонегативной спондилоартропатией (НСА), псориатическим артритом (ПСА) и ревматоидным артритом (РА), сопоставить результаты микробиологических исследований на хламидиоз материалов из уrogenитального очага и из полости сустава и определить возможность использования метода выделения хламидий из синовиальной ткани для проведения дифференциального диагноза РеА и других воспалительных заболеваний суставов.

Материал и методы

Критериями включения больных в исследование были: (1) наличие стойкого артрита крупного сустава, как правило, коленного, не купирующегося общепринятой лекарственной терапией (включая повторные внутрисуставные введения глюкокортикоидов — ГК), что являлось показанием для проведения артроскопической синовэктомии; и (2) проведение обследования пациента в отношении уrogenитального хламидиоза.

В исследование включено 38 пациентов, среди них 19 больных РеА, индуцированным *Ch. trachomatis* (*Cl. tr.*) (диагноз устанавливался в соответствии с критериями Э.Р. Агабабовой и соавт. [3]; 3 больных анкилозирующим спондилитом (АС) (диагноз устанавливался в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями [17]; 4 больных неспецифическим спондилоартритом (НСА) (диагноз устанавливался в соответствии с Европейскими критериями спондилоартропатий [10], при условии, что не выполнялись критерии РеА, АС, ПА; у этих пациентов отсутствовали клинические признаки болезни Крона или неспецифического язвенного колита; 4 больных псориатическим артритом (ПА) (диагноз устанавливался в соответствии с критериями Э.Р. Агабабовой и соавт. [2] и 8 больных ревматоидным артритом (РА) (диагноз устанавливался в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов [8].

Общая характеристика больных, включенных в исследование, приведена в табл. 1.

У всех больных РеА дебют заболевания был четко хронологически связан с клинически выраженной (диагностированной урологом и/или гинекологом) уrogenитальной инфекцией, вызванной *Ch. trachomatis*. К моменту включения в настоящее исследование у 3-х больных имелся острый РеА (длительность болезни до 6 мес), у 3-х больных — затяжной РеА (длительность болезни от 6 до 12 мес) и у 13 —

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Диагноз	Пол		Возраст (годы)	Длительность болезни (годы)	Длительность артрита биопси- рованного сустава (годы)	Поражение суставов (n)		Энтезиты пяточных областей (n, %)	Рентгеноло-гические признаки сacroилиита (n, %)	
	м	ж				Моно-артрит	Олиго-артрит			Поли- артрит
ReA (n = 19)	13	6	33 (24; 42) [17; 37]*	4,0 (0,8; 10,0) [0,3; 21]**	2,0 (0,7; 5,0) [0,3; 16,0]	5	8	6**	5 (26)	16 (84)
AC (n = 3)	2	1	34 (22; 56) [22; 56?]	5,0 (4,0; 22,0) [4,0; 22,0]	4,0 (0,6; 12,0) [0,6; 12,0]	0	1	2	1 (33)	3 (100)
HSA (n = 4)	3	1	27 (20; 32) [16; 33]	7,0 (3,5; 10,5) [2,0; 12,0]	3,5 (1,4; 7,0) [0,8; 9,0]	1	2	1	1 (25)	4 (100)
ПА (n = 4)	2	2	27 (24; 35) [22; 40]	8,0 (5,5; 11,5) [5,0; 13,0]	8,0 (3,5; 11,5) [1,0; 13,0]	1	2	1	2 (50)	4 (100)
РА (n = 8)	2	6	46 (40; 53) [25; 61]*	12,5 (6,0; 18,5) [2,0; 20,0]**	6,5 (5,0; 8,5) [1,0; 13,0]	0	0	8**	2 (25)	0 (0)

Приведены медиана, межквартильный (25-75%) диапазон и крайние значения; n – число больных. * p = 0,01; ** p = 0,055 (точный критерий Фишера)

хронический ReA. 10 из 19 больных ReA получали в прошлом для лечения хламидиоза антибиотики. У 5-и из этих 10 больных антибиотикотерапия расценивалась как адекватная (применение тетрациклинов, макролидов или фторхинолонов в достаточных дозах, в течение не менее 4 нед.). У остальных 5-и больных лечение урогенитального хламидиоза проводилось неупорядоченно. У 13 больных хроническим ReA средняя длительность болезни составляла $8,84 \pm 6,54$ года (от 2 до 16 лет, медиана 6 лет). У 6-и из них ранее отмечались клинические ремиссии длительностью от 5 мес до 10 лет. У 7-и больных хроническим ReA поражение опорно-двигательного аппарата было стойким, ремиссий не было. На момент включения в исследование у большинства (68%) больных ReA отмечался моно- или олигоартрит, у остальных пациентов имел место полиартрит (число воспаленных суставов варьировало от 4 до 8); во всех случаях преобладало поражение суставов нижних конечностей. Рентгенологические признаки сакроилиита были выявлены у 16 (84%) больных, преобладала I-II стадия по Келлгрону. Клинические признаки спондилита (боль в спине воспалительного ритма, ограничение движений) имелись у 4-х больных хроническим ReA, они были нестойкими у 3-х больных, но лишь у одного приобрели хронический характер через 10 лет после начала периферического артрита (у него имелся сакроилиит 3 стадии).

У всех трех больных AC, помимо артрита пери-

ферических суставов, имелись рентгенологические признаки двухстороннего сакроилиита III стадии и характерные клинические признаки поражения позвоночника. У всех 4-х больных HSA отмечались рентгенологические признаки сакроилиита (не более II стадии), у 3-х имелись клинические признаки воспалительного поражения позвоночника. Диагноз HSA устанавливался в тех случаях, когда выполнялись критерии серонегативного спондилоартрита (ССА), но критерии ReA, AC и ПА не выполнялись. У 4-х из 7 больных AC и HSA имелся полиартрит (число пораженных суставов 4-5), у 2 – олигоартрит и у 1 – моноартрит. Энтезопатии пяточных областей выявлялись у 2-х обследованных.

У всех четырех больных ПА присутствовал типичный кожный псориаз, подтвержденный дерматологом. У 1-го из этих пациентов регистрировался моноартрит, у 2-х – олигоартрит и у 1-го – полиартрит (число пораженных суставов 6). Энтезопатии пяточных областей наблюдались у 2-х чел. Помимо артрита периферических суставов, у всех больных ПА имелись рентгенологические признаки двухстороннего сакроилиита (II стадии по Келлгрону), а 3-е имели клинические признаки воспалительного поражения позвоночного столба.

Все 8 больных РА имели симметричный эрозивный полиартрит с поражением суставов кистей, стоп и лучезапястных суставов. У 7 из них в сыворотке обнаруживался ревматоидный фактор в титре 1/80 и

более. Рентгенологических признаков сакроилиита у больных РА выявлено не было.

Все больные были осмотрены урологом или гинекологом с целью выявления воспалительных заболеваний урогенитальной сферы. Диагноз уретрита ставился на основании соответствующих клинических проявлений (рези при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, выделения из уретры), данных урологического обследования (гиперемия, слипание губок уретры) и/или лабораторного исследования (лейкоцитурия в первой порции утренней мочи, повышенное количество лейкоцитов в мазках из уретры). Диагноз простатита устанавливался урологом при пальпаторном и ультразвуковом обследовании, исследовании секрета предстательной железы. У женщин воспалительные заболевания урогенитальной сферы диагностировались гинекологом.

Всем больным проводилось обследование для выявления урогенитального хламидиоза. У мужчин брались соскобы эпителия уретры, у женщин — соскобы из цервикального канала. Полученный материал исследовался на культуре клеток McCoу и прямым иммунофлуоресцентным методом (ПИФ) с использованием моноклональных родоспецифических хламидийных антител «ХлаМоноСкрин» (производство ООО Ниармедик Плюс). Также проводилось исследование сывороток больных на наличие антител классов IgG, IgA и IgM к *Ch. trachomatis* методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием диагностикума «ХламиФлюоСкрин» (производство ООО Ниармедик Плюс). Диагностическими считались титры IgG антител $\geq 1/32$, а титры IgA и IgM антител $\geq 1/16$. Культуральные исследования и исследование антител в сыворотке крови к *Ch. trachomatis* проводились в лаборатории хламидиозов ГУ Института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. Исследование соскобов эпителия, полученных из урогенитального тракта, методом ПИФ проводилось в ГУ Институте ревматологии РАМН.

В случае положительных результатов культивирования *Ch. trachomatis* диагноз урогенитального хламидиоза устанавливался вне зависимости от наличия или отсутствия клинических признаков уретрита (цервицита). Если отмечались клинические признаки уретрита (цервицита), то для установления диагноза урогенитального хламидиоза считались достаточным обнаружения антигенов *Ch. trachomatis* в соскобах с помощью ПИФ. При отсутствии клинических признаков уретрита (цервицита) для установления диагноза урогенитального хламидиоза считалось необходимым, помимо положительных результатов ПИФ, выявление в сыворотке антител к *Ch. trachomatis* (не менее двух классов иммуноглобулинов в диагностических титрах).

В исследование не включались больные, которые в течение предыдущего месяца получали антибактериальную терапию и внутрисуставные инъекции ГК.

Образцы синовиальной оболочки были получены в ходе проведения артроскопии коленного сустава у 37 больных и плечевого сустава — у 1-ой больной РА. Биоптаты стерильно помещались во флаконы с транспортной средой (среда РПМИ 1640 с добавлением фетальной сыворотки крупного рогатого скота и антибиотиков — гентамицина и амфотерицина В). Материал хранился при температуре -70°C . Непосредственно перед помещением материала на культуру клеток биоптаты размораживались, стерильно измельчались в ступке до получения суспензии в транспортной среде и переносились в луночный планшет с монослоем клеток McCoу на покровном стекле, центрифугировались (3000 оборотов/мин) в течение 1 часа. Далее проводилась инкубация в течение 2 часов при температуре 37°C . Затем жидкость из лунки удалялась, препарат однократно отмывался средой РПМИ 1640 с добавлением гентамицина и амфотерицина В, заливался обогащенной средой роста с циклогексимидом (1-2 мкг/мл). Дальнейшая инкубация проводилась в течение 48 часов. После инкубации стекло доставалось из лунки, трижды отмывалось в 0,1 моль фосфатно-солевом буферном (ФСБ) растворе (pH 7,2-7,4), высушивалось на воздухе, фиксировалось охлажденным ацетоном ($+4^{\circ}\text{C}$) в течение 10 мин. Далее на препарат наносились меченные флуорохромом моноклональные антитела к хламидиям (ХлаМоноСкрин) и проводилась инкубация в течение 20 мин при температуре 37°C во влажной камере. После этого препарат трижды отмывался в ФСБ растворе и высушивался на воздухе. Покровное стекло помещалось на предметное стекло клетками вниз на каплю монтирующей жидкости. Излишек монтирующей жидкости удалялся фильтровальной бумагой. Препарат просматривался в флуоресцентном микроскопе РПО-11 при увеличении $6,3 \times 100$ (светофильтры БС-8-3, СЗС-24 и зеленая пластинка). Результат считался положительным в случае выявления внутри клеток типичных цитоплазматических включений хламидий изумрудного цвета.

Результаты и обсуждение

Ch. tr. в синовиальной оболочке были выявлены культуральным методом в общей сложности у 16 из 38 (42,1%) обследованных больных, в том числе у 10 из 19 (52,6%) больных РеА, у 1-го из 4-х больных (25,0%) НСА, у 3-х из 4-х (75,0%) больных ПА и у 2-х из 8-ми (25,0%) больных РА. У больных АС *Ch. tr.* в синовиальной оболочке суставов обнаружены не были. Сравнительная характеристика больных с противоположными результатами выявления *Ch. tr.* в синовиальной оболочке, в том числе — в сопоставлении с данными об урогенитальном хламидиозе, представлены в табл.2.

Частота обнаружения *Ch. tr.* в синовиальной оболочке воспаленных периферических суставов была выше у больных РеА и ПА по сравнению с больными РА, но эти различия статистически были незначимы.

Таблица 2

 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ПРОТИВОПОЛОЖНЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ВЫЯВЛЕНИЯ
 СН. TRACHOMATIS В СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКЕ

Результат обнаружения Ch. trachomatis в синовиальной оболочке	Пол		Возраст (годы)*	Длительность болезни (годы)*	Длительность артрита биопсированного сустава (годы)*	Результаты обнаружения урогенитального хламидиоза (%)		Наличие клинических признаков урогенитального воспаления (%)	Лечение антибиотиками**		
	М	Ж				(+)	(-)		Не проводилось	Неадекватное	Адекватное
Положительный (n = 16)	10	6	33,37 ± 13,02 (18,0; 61); 31,0 (23,5; 40,0)	6,71 ± 5,79 (0,25; 17,0); 5,5 (1,4; 11,0)	4,20 ± 3,40 (0,25; 10,0); 4,0 (0,9; 6,5)	14 (87,5)	2 (12,5)	16(100%)	12 (75%)	3 (19%)	1 (6%)
Отрицательный (n = 22)	12	10	35,71 ± 12,45 (16,00;56,00); 38,0 (25,00; 44,00)	9,42 ± 7,30 (0,41; 22,0); 8,0 (4,00; 17,00)	5,69 ± 5,21 (0,41; 16,0); 4,0 (1,00; 10,00)	5 (22,7)	17 (77,3)	13 (59%)	15 (68%)	2 (9%)	5 (23%)

*Приведены средние значения, стандартное отклонение и крайние значения, медиана, межквартильный диапазон

** Имеется в виду терапия урогенитального хламидиоза (у больных хроническим РеА учитывалось применение антибиотиков в течение последнего года болезни)

ми ($p = 0,24$ и $0,22$ соответственно, двухсторонний точный критерий Фишера). Статистически незначимыми были и различия между частотой обнаружения *Ch. tr.* в синовиальной оболочке у больных серонегативными спондилоартритами в целом (РеА + НСА + АС + ПА; у 14 из 30 больных, 46,7%) и у больных РА ($p = 0,43$; двухсторонний точный критерий Фишера).

Из всех 16 больных, у которых *Ch. tr.* были обнаружены в синовиальной оболочке, урогенитальный хламидиоз был диагностирован у 14 чел. (87,5%). Напротив, среди 22 больных, у которых *Ch. tr.* в синовиальной оболочке не обнаруживались, урогенитальный хламидиоз выявлялся более чем в три раза реже — в 6 случаях (27,3%), ($p = 0,02$). У больных РеА такой зависимости установлено не было: в случае обнаружения *Ch. tr.* в синовиальной оболочке суставов урогенитальный хламидиоз имелся в 9 из 10 случаев (в 90,0%), а при отсутствии *Ch. tr.* в воспаленном суставе — у 5-и из 9 пациентов (55,6%; $p = 0,35$).

Аналогичная закономерность отмечалась и при анализе связи между обнаружением *Ch. tr.* в синовиальной оболочке и наличием воспалительных урогенитальных заболеваний. Воспалительные урогенитальные заболевания выявлены у всех 16 больных, у которых *Ch. tr.* обнаруживались в синовиальной оболочке. При отсутствии *Ch. tr.* в синовиальной оболочке воспалительные урогенитальные заболевания были выявлены только у 13 из 22 больных (59,1%, $p = 0,049$). У больных РеА такая связь отсутствовала: воспалительные урогенитальные заболевания были выявлены у всех 10 больных, у которых *Ch. tr.* обнаруживались в синовиальной оболочке; но и в отсутствии *Ch. tr.* в синовиальной оболочке воспалительные

урогенитальные заболевания были выявлены у 8 из 9 больных (88,9%; $p = 0,47$).

Сравнение таких показателей, как пол, возраст, длительность болезни, длительность артрита биопсированного сустава у больных РеА с разными результатами выявления *Ch. tr.* в синовиальной оболочке не выявило существенных статистических различий. На результаты обнаружения *Ch. tr.* в синовиальной оболочке не оказывал влияния факт проведения ранее лечения пациента антибиотиками.

Результаты обнаружения хламидий в урогенитальном тракте и в синовиальной ткани при различных ревматических заболеваниях представлены в табл. 3, из которой видно, что хламидийная инфекция в урогенитальном тракте обнаруживалась достоверно чаще при РеА, чем при РА. В то же время при НСА и ПА она выявлялась с такой же частотой, как при РеА. У всех больных с положительными результатами исследования на урогенитальный хламидиоз, по данным лабораторных исследований или при осмотре урологом/гинекологом, был обнаружен воспалительный процесс в урогенитальном тракте.

При РеА урогенитальный хламидиоз в дебюте заболевания был диагностирован у всех 19 пациентов, а на момент проведенного исследования — у 13 из них. У одного из больных РеА, получавшего ранее адекватную терапию по поводу хламидиоза, хламидии в урогенитальном тракте обнаружены не были, в то время как при культуральном исследовании синовиальной ткани был получен рост хламидий. У 7 больных РеА на протяжении заболевания отмечались явления конъюнктивита, у 2-х — рецидивирующий передний увеит и у 4-х пациентов баланит или бала-

Таблица 3.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ЧАСТОТЫ ОБНАРУЖЕНИЯ *CH. TRACHOMATIS* В СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКЕ УРОГЕНИТАЛЬНОМ ТРАКТЕ

	Наличие <i>Ch. trachomatis</i> в синовиальной оболочке (n = 16)		Отсутствие <i>Ch. trachomatis</i> в синовиальной оболочке (n = 22)	
	Наличие урогенитально- го хламидиоза	Отсутствие урогениталь- ного хламидиоза	Наличие урогенитального хламидиоза	Отсутствие урогенитального хламидиоза
РеА (n=19)	9 (47,3%)	1 (5,3%)	5 (26,3%)	4 (21,1%)
АС (n=3)	0	0	0	3 (100%)
НСА (n=4)	1 (25,0%)	0	1 (25,0%)	2 (50%)
ПА (n=4)	3 (75,0%)	0	0	1 (25,0%)
РА (n=8)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0	6 (75,0%)
АС + НСА + ПА (n= 11)	4 (36,4%)	0	1 (9,1%)	6 (54,5%)
Все пациенты (n=38)	14 (37%)	2 (5%)	6 (16%)	16 (42%)

нопостит.

При ПА на момент настоящего исследования диагноз достоверного урогенитального хламидиоза был установлен у 3-х из 4-х пациентов. У всех 4-х больных ПА до включения или в процессе исследования урологом или гинекологом были диагностированы воспалительные заболевания мочеполовых органов (уретрит, уретрит и простатит, кольпит и аднексит, аднексит — по 1-му больному) и двоим из них в прошлом по этому поводу проводились курсы антибиотикотерапии (в одном случае адекватный, в другом недостаточный). У всех пациентов с ПА возникновение или обострения мочеполового воспаления хронологически не было связано с возникновением или обострением суставного синдрома, что не позволяет говорить о развитии РеА у больных с кожным псориазом.

При АС в нашем исследовании хламидии в урогенитальном тракте и синовиальной оболочке, как и хламидийные антитела, не были обнаружены ни у одного из 3-х обследованных больных. У одного из них урологом был диагностирован хронический простатит, а в анамнезе имелись клинические проявления уретрита, по поводу которого он получил адекватный курс лечения антибиотиками. Уретрит хронологически не был связан с поражением опорно-двигательного аппарата.

При НСА в нашем исследовании у 1-го из 4-х больных диагноз урогенитального хламидиоза был подтвержден культуральным, ПИФ методом и положительной реакцией на хламидийные антитела в РНИФ. Неоднократно проводившиеся до этого обследования на хламидийную инфекцию у этого пациента давали негативные результаты, в связи с чем можно предположить, что инфицирование хламидиями произошло незадолго до нашего исследования. Результаты выделения хламидий из синовиальной ткани у него оказались отрицательными. У второго больного положительные реакции на хламидиоз были получены серологическим и ПИФ методом, а урологом были диагностированы уретрит и простатит

(до включения в исследование диагностика хламидиоза не проводилась). При исследовании синовиальной оболочки этого пациента был получен рост *Ch.tr.* В целом, в группе больных НСА у 3-х чел. урологом были диагностированы воспалительные заболевания мочеполовых органов (простатит у 1-го, уретрит и простатит у 2-х), но их проявления хронологически не были связаны с возникновением или обострениями заболевания опорно-двигательного аппарата.

Из 8 больных РА при исследовании урогенитальных соскобов на хламидиоз антигены хламидий ПИФ методом обнаружены только у 1-ой пациентки (при отрицательных результатах культурального и серологического исследований). Воспалительные заболевания мочеполовых органов до включения в исследование были диагностированы у 4-х больных: простатит (1), аднексит (1), аднексит + цистит (1), урогенитальный хламидиоз — у 1 женщины (с циститом и аднекситом), которая по этому поводу получила полноценный курс лечения, и при контрольных исследованиях на хламидиоз результаты были отрицательными (в том числе, и при включении в настоящее исследование). Энтезопатии пяточных областей на протяжении заболевания имели место у 2-х человек. Одна из них в прошлом лечилась по поводу хламидиоза. У второго больного исследования на урогенитальный хламидиоз ранее не проводились, но диагностировался хронический простатит, по поводу которого он получал лечение антибиотиками, а при включении в наше исследование у него из синовиальной ткани были выделены хламидии (при отрицательных результатах исследования на урогенитальный хламидиоз и отрицательных серологических реакциях на антитела к хламидиям).

Ct.tr. в синовиальной ткани были обнаружены у 2-х из 8-ми пациентов с РА. У 1-ой больной с положительной культурой синовиальной ткани хламидийные антигены в РИФ были выявлены и в соскобе из цервикального канала. Гинекологом ей ставился диагноз хронического аднексита. Антибиотикотерапия в течение последних лет не проводилась. Клинически у нее имел место эрозивный серопозитивный полиартрит. Давность заболе-

вания и синовита коленного сустава составляла 6 лет. У второго пациента с положительной культурой синовиальной ткани хламидии в уретре обнаружены не были. Давность заболевания у него была 17 лет, а давность синовита биопсированного коленного сустава 7 лет. Урологической патологии в момент обследования не обнаружено, но до включения в исследование пациент получал антибиотикотерапию по поводу хронического простатита. У этого больного имелся эрозивный серопозитивный полиартрит с ревматоидными узелками. Базисной терапии не получал. Особенность случая: энтезопатии пяточных областей в течение заболевания. Стойкие энтезопатии пяточных областей отмечались ещё у 1-ой больной РА с урогенитальным хламидиозом в анамнезе, по поводу которого проводились курсы антибиотикотерапии, и на момент включения в настоящее исследование хламидии не обнаруживались.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о возможности присутствия жизнеспособных хламидий в синовиальной ткани с больных различными воспалительными заболеваниями суставов. Можно предположить, что занос хламидий в полость сустава осуществляется гематогенным путем из урогенитального очага, так как в подавляющем большинстве случаев нахождения хламидий в синовиальной ткани они выявлялись также в урогенитальном тракте. Данное предположение подтверждается обнаружением ДНК хламидий в лейкоцитах периферической крови при использовании ПЦР [12].

В тех двух случаях, когда хламидии были обнаружены только в синовиальной ткани, ранее хламидии выявлялись в мочеполовом очаге, по поводу чего проводилось лечение антибиотиками. Можно предположить, что те курсы, которые были проведены для лечения урогенитального хламидиоза, оказались недостаточными для элиминации хламидий из полости сустава из-за низкой концентрации антибиотика в суставных тканях, или неэффективность антибиотикотерапии была обусловлена персистентными формами хламидий.

В связи с тем, что при нашем исследовании жизнеспособные хламидии были выделены из синовиальной ткани при различных ревматических заболеваниях (РеА, ССА, ПА, РА), использовать метод выделения хламидий из синовиальной ткани для проведения дифференциальной диагностики РеА и других воспалитель-

ных заболеваний суставов не представляется целесообразным. Однако в группе серонегативных спондилоартритов хламидии выявляются в синовиальной ткани, как и в урогенитальном тракте, значительно чаще, чем при РА, что еще раз подтверждает правильность включения мочеполового воспаления в критерии спондилоартропатий. В то же время обнаружение хламидий в синовиальной ткани может служить подтверждением её инфицирования даже в тех случаях, когда хламидии не обнаруживаются в урогенитальном тракте.

Можно предположить, что наличие хламидийной инфекции может оказывать влияние на характер поражения опорно-двигательного аппарата. Так, 2 пациента с РА и хроническим воспалительным процессом в мочеполовом тракте и хламидиозом (в 1 случае с урогенитальным хламидиозом, во втором — с положительными результатами выделения хламидий из синовиальной ткани) имели стойкие талалгии на протяжении заболевания. Следует подчеркнуть, что обнаружение хламидийной инфекции в урогенитальном тракте или в синовиальной ткани требует проведения этиотропной терапии, так как ранее было показано, что хламидии способны инфицировать хондроциты и приводить к их гибели [5], что со временем может привести к деструкции хряща и нарушению функции суставов.

Выводы

1. При урогенном РеА в значительной части случаев (у 10 из 19) в воспаленном суставе находились жизнеспособные хламидии. В то же время жизнеспособный микроб мог обнаруживаться в синовиальной ткани и при других ревматических заболеваниях.
2. Для диагностики хламидийной инфекции следует использовать несколько методов (ПИФ, выделение в культуре клеток, ПЦР, определение антител), как дополнительный метод может применяться прицельная биопсия синовиальной оболочки с дальнейшим выделением хламидий в культуре клеток.
3. Хламидии могут быть выделены из синовиальной ткани даже в случае не выявления их в урогенитальном тракте.
4. Антибиотикотерапия далеко не всегда приводит к элиминации хламидий как в урогенитальном тракте, так и в синовиальной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова Э.Р., Шаткин А.А., Астапенко М.Г. и др. К вопросу о возможной этиологической роли галерий (микроорганизмы группы ПЛТ) в развитии неспецифических воспалительных заболеваний суставов. Тер. архив, 1973, 7, 88-92.
2. Агабабова Э.Р., Бадюкин В.В., Эрдес Ш.Ф. и др. Разработка и апробация диагностических критериев псориазического артрита. Тер. архив, 1989, 12, 117-121.
3. Агабабова Э.Р., Бунчук Н.В., Шубин С.В. и др. Критерии диагноза реактивных артритов (проект). Научно-практич. ревматол., 2003, 3, 82-84.
4. Гро А., Берлай И., Редель И. и др. Некоторые аспекты патогенеза хламидийного артрита. Клинич. ревматол., 1997, 1, 15-17.
5. Панасюк А.Ф., Солдатова С.И., Шубин С.В. и др. О патогенетических аспектах урогенных арт-

- ритов, ассоциированных с хламидиями: возможность микроорганизмов размножаться в клетках суставного хряща. *Тер. архив*, 1998, 5, 45-48.
6. Шаткин А.А., Агабабова Э.Р., Мартынова В.Р. и др. Изучение этиологической роли гальпровий — микроорганизмов группы ПЛТ — при заболеваниях суставов. *Вопросы ревматизма*, 1973, 2, 9-13.
 7. Щербакова Н.И. Гальпровии (хламидии) при болезни Рейтера (выделение из суставов и микробиологическая характеристика). Автореф. диссер. кбн., М., 1980.
 8. Arnett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1988, 31, 315-324.
 9. Cuchacovich R., Japa S., Huang W.Q. et al. Detection of bacterial DNA in Latin American patients with reactive arthritis by polymerase chain reaction and sequencing analysis. *J. Rheumatol.*, 2002, 29, 7, 1426-1429.
 10. Dougados M., Van der Linden S. et al. The European Spondyloarthropathy Study Group. Preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthr. Rheum.*, 1991, 34, 1218-1227.
 11. Gerard H.C., Wang Z., Wang G. F. et al. Chromosomal DNA from a variety of bacterial species is present in synovial tissue from patients with a various forms of arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 7, 1689-1697.
 12. J.G. Kuipers, B. Jurgens-Saathoff, A. Bialowons et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in peripheral blood leucocytes of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41:1894-1895.
 13. Nanagara R., Li F., Beutler A. et al. Alteration of *Chlamydia trachomatis* biologic behavior in synovial membranes. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38, 1410-1417.
 14. Rahman M.U., Cheema M.A., Schumacher H.R. et al. Molecular evidence for the presence of *Chlamydia* in the synovium of patients with Reiter's syndrome. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35. 521-529.
 15. Schachter J., Barnes M.G., Jones J.P. et al. Isolation of *bedsoniae* from the joints of patients with Reiter's syndrome. *Proc. Soc. Exp. Bid.*, 1966, 122, 1, 283-285.
 16. Schumacher H.R., Arayssi T., Crane M. *Chlamydia Trachomatis* nucleic acids can be found in the synovium of some asymptomatic subjects. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1281-1284.
 17. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthr. Rheum.* 1984, 27, 361.
 18. Weyl C., Buckl b., Kuntz t., et al. PCR for the detection of *Chlamydia trachomatis* (CT) DNA in the synovial fluid. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37, 233.
 19. Wilbrink B., Van der Heijden I.M., Schouls L.M., et al. Detection of bacterial DNA in joint samples from patients with undifferentiated arthritis and reactive arthritis, using polymerase chain reaction with universal 16s ribosomal RNA primers. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 535-543.

Поступила 15.01.08

Abstract

S.V. Shubin, M.M. Urumova, E.R. Agababova, V.R. Martynova, N.I. Kolkova, E.Y. Morgunova, S.A. Sergienko, Y.A. Olyunin, S.I. Soldatova
Chlamydial infection in rheumatic diseases

19 pts with reactive arthritis of urogenital origin, 3 with ankylosing spondylitis, 4 with undifferentiated spondyloarthritis, 4 with psoriatic arthritis and 8 with rheumatoid arthritis were included. Synovial tissue biopsies obtained during arthroscopy of 37 knee and 1 shoulder joints were examined by method of isolation in McCoy cell culture to reveal viable *Chlamydia trachomatis*. *Chlamydia* was isolated in 16 from 38 synovial tissue biopsies in all nosologic forms of arthritis except ankylosing spondylitis. In most cases *Chlamydia* isolation from synovial tissue coincided with presence of urogenital chlamydiosis

Ревматоидный артрит и бактериальные инфекции

*Н.Л. Прокопьева, Н.Н. Везикова, И.М. Марусенко, В.А. Рябов
Кафедра госпитальной терапии медицинского факультета
Петрозаводского государственного университета*

Резюме

Цель. Изучить особенности течения бактериальных инфекций у больных ревматоидным артритом (РА), оценить динамику лабораторных показателей в процессе санации очага инфекции.

Материал и методы. Обследовано 46 пациентов с достоверным РА в период диагностики коморбидной инфекции (КИ) и после санации очага инфекции. Выполняли бактериологическое исследование с определением чувствительности флоры к антибиотикам диско-диффузионным методом, а также гемограмму, определяли уровни фибриногена в сыворотке крови, ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), С-реактивного белка. У части больных оценено количество интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и неоптерина сыворотки крови с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Типичные клинические проявления КИ имелись у 28(60,9 %) пациентов, лихорадка была отмечена у 13(28,3 %) чел., лейкоцитоз и омоложение лейкоцитарной формулы наблюдались у 12(26,0%) и 15(32,6%) больных соответственно. При санации инфекционного очага без коррекции базисной противовоспалительной терапии выявлено достоверное снижение ряда лабораторных показателей ($p < 0,05$): тромбоцитов, уровней фибриногена, ЦИК и неоптерина.

Заключение. КИ, протекая нередко бессимптомно, чаще всего у пациентов с высокой активностью РА, могут вызывать нарушения, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции, атеротромбоза и негативно влиять на продолжительность жизни таких больных, в связи с чем пациентам с РА особенно показано своевременное выявление и адекватная санация очагов инфекции.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, коморбидные инфекции, интерлейкины, неоптерин

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое воспалительное заболевание суставов с распространенностью в популяции около 1% [4,15,18,21,22,27], этиология и патогенез которого до настоящего времени остаются окончательно не установленными. Неоднократные попытки поиска инфекционной причины РА оказались безуспешными [10,11], однако продолжает изучаться возможная триггерная роль различных инфекционных агентов в развитии данной нозологии [1,23,29,35,49]. По причине сходства ряда клинических проявлений обострения РА с симптомами инфекционных заболеваний, инфекционные агенты уже многие годы привлекают внимание ревматологов. Инфекционная патология при РА имеет особую важность и как коморбидное состояние, развивающееся у больных РА в 1,5 раза

чаще, чем в популяции [6], что нередко объясняют снижением иммунной защиты, обусловленным самим заболеванием и применением препаратов с иммуносупрессорным действием, в том числе биологических агентов [5,13,16,34,40,43,44,45,50]. Коморбидные инфекции (КИ) оказывают значимое влияние на продолжительность жизни данной категории пациентов, являясь второй по частоте причиной смерти после кардиоваскулярной патологии [2,15,30].

Клинико-лабораторные проявления активного РА и бактериальных инфекций нередко весьма схожи, что объясняется вовлечением в процесс одних и тех же наборов цитокинов. Например, участие фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), индуцирующего синтез интерлейкина(ИЛ)-1 β , ИЛ-6, неоптерина и ряда других биологически активных субстанций, доказано в патогенезе как РА [9,46], так инфекционных процессов [39,44]. Таким образом, имеются объективные причины, затрудняющие дифференциальную диагностику обострения РА с присоединением КИ, что может быть

причиной несвоевременного выявления последней, а также нерациональной терапии, ведущей к развитию антибиотикорезистентности и снижения продолжительности жизни пациентов [3].

Целью исследования было изучить особенности течения бактериальных инфекций у больных РА с определением факторов риска КИ, характеристикой причинной микрофлоры, а также проследить динамику лабораторных показателей в процессе санации очага инфекции.

Материал и методы

В исследование включено 46 пациентов (35 жен. и 11 муж. ревматологического отделения ГУЗ «Республиканская больница им. В.А.Баранова» (Республика Карелия, г.Петрозаводск) с достоверным РА, установленным на основании критериев Американской коллегии ревматологов [32]. Возраст больных от 23 до 86 лет (сред. $57,0 \pm 15,4$ года), с длительностью болезни от 5 мес до 28 лет (сред. $8,55 \pm 6,9$ лет). Серопозитивный порф вариант РА диагностирован у 34(74%) больных. Рентгенологическая стадия I по Штейнброкеру установлена у 3(6,5%) пациентов, II – у 12(26,1%), III – у 18(39,1%), IV – у 13(28,3%). Минимальную степень активности РА имели 7(15,2%) больных, умеренную – 16(34,8%), высокую – 23(50%). Внесуставные проявления РА отмечены у 20(43,5%) пациентов, из них ревматоидные узелки – у 5(10,1%), полинейропатия – у 3(6,5%), васкулит – у 4(8,7%), амилоидоз почек – у 3(6,5%), снижение веса – у 1(2%), сухой кератоконъюнктивит – у 2(4,3%), тромбоцитоз (тромбоциты более 400×10^9) – у 10(21,7%), анемия – у 14(30,4%). Установлено 3 случая особых клинических форм РА: синдром Фелти – 2 случая, болезнь Стилла взрослых – 1 случай.

На момент включения в исследование терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) получали 39 больных, базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) регулярно на протяжении 2 и более мес – 21(45,6%) пациент (средняя продолжительность непрерывного приема $27,3 \pm 22,1$ мес). В качестве БПВП чаще всего использовался метотрексат (МТ) – у 13 больных в дозе 7,5–20мг/нед. (в сред. $14,0 \pm 4,0$ мг/нед.). Сульфасалазин получали 3 пациентов, в дозе 2000–2500мг/сут, лефлуномид – 2, в дозе 10мг/сут., далагил – 2, в дозе 250мг/сут. В исследуемой группе 1 больной проводилась терапия инфликсимабом по стандартной схеме в комбинации с МТ в дозе 7,5мг/нед. на протяжении 6 мес. Отмена БПВП на время инфекции потребовалась 4 пациентам. На момент диагностики бактериальной инфекции 6(13%) человек получали глюкокортикоиды (ГК) в дозе 5–15мг/сут в пересчете на преднизолон (в сред. $9,2 \pm 3,8$ мг/сут). Внутрисуставное введение ГК за 12 мес до выявления очага инфекции выполнялось 8(17,4 %) больным.

Диагностика бактериальных инфекций различной локализации и эмпирическая антибактериальная терапия осуществлялись на основании принципов, изложенных в руководствах по рациональной антимикробной терапии [24,25,28]. Критериями исключения явились сопутствующая вирусная инфекция и онкопатология. Всем пациентам выполнялось бактериологическое исследование с определением чувствительности флоры к антибиотикам диско-диффузионным методом в момент диагностики очага инфекции и после курса антимикробной терапии с целью оценки ее эффективности.

У 25(54,3%) пациентов выявлялись инфекции мочевыводящих путей, у 13(28,3%) больных – инфекции респираторного тракта. Структура

Таблица 1
СТРУКТУРА КОМОРБИДНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПО ЛОКАЛИЗАЦИЯМ

Локализация очага инфекции		Количество пациентов	
		абс.	%
Мочевыводящие пути	Острый пиелонефрит	1	2,2
	Хронический пиелонефрит, обострение	7	15,2
	Острый цистит	1	2,2
	Хронический цистит, обострение	3	6,5
	Бессимптомная инфекция мочевыводящих путей	13	28,3
Респираторный тракт	Внебольничная пневмония	1	2,2
	Острый гнойный трахеобронхит	1	2,2
	Хронический бронхит, обострение	8	17,4
	Острый гнойный синусит	3	6,5
Другие	Сепсис	3	6,5
	Инфекционный эндокардит	1	2,2
	Бактериальный конъюнктивит	1	2,2
	Рожистое воспаление	1	2,2
	Бактериальный синовит	1	2,2
	Нагноение кисты селезенки после ее эмболизации	1	2,2

инфекций по локализациям представлена в табл. 1.

У 40(87%) пациентов инфекция возникла вне стационара. У 24(52,1%) больных была выделена микробная культура в диагностических титрах. Перечень выделенных микроорганизмов в соответствии с локализацией инфекции указан в табл. 2.

Всем больным на фоне бактериальной инфекции и после ее санации выполнялась гемограмма, определялись уровни сывороточных фибриногена, ревматоидного фактора (РФ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), С-реактивного

Таблица 2

ПЕРЕЧЕНЬ ВЫДЕЛЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Локализация инфекции	% выявления микрофлоры	Выделенные микроорганизмы	
		Видовой состав микрофлоры	%
Мочевыводящие пути	72	Escherichia coli	67
		Enterobacter aerogenes	11
		Klebsiella spp.	17
		Staphylococcus spp.	5
Респираторный тракт	46	Streptococcus spp.	33
		Klebsiella pneumoniae	17
		Staphylococcus aureus	17
		Enterobacteriaceae	17
		Acinetobacter	17

белка высокочувствительным методом (hsCRP). У 15 пациентов в сыворотке крови был определен ИЛ-1 β , у 21 – ИЛ-6, у 18 – неоптерин.

Уровень РФ в сыворотке крови определялся с использованием метода латекс-агглютинации, ЦИК – метода фотометрии. Количественное измерение hsCRP в сыворотке крови осуществлялось с помощью высокочувствительного иммунометрического теста на анализаторе IMMULITE. Количество ИЛ-1 β , ИЛ-6 и неоптерина оценивалось с помощью иммуноферментного анализа на сенсорном иммуноферментном анализаторе Sunrise (TECAN Austria GmbH) с использованием тест-систем фирмы “Biosource Europe S.A.” (Бельгия) при определении ИЛ-1 β и ИЛ-6 и тест-системы фирмы “IBL-Hamburg” (Германия) при определении неоптерина. Минимально определяемыми концентрациями, согласно методикам измерений, были 1 пг/мл (ИЛ-1 β), 2 пг/мл (ИЛ-6), 0,7 нмоль/л (неоптерин).

Результаты исследования обрабатывались с помощью IBM-совместимого компьютера с процессором Pentium с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Перед проведением статистического анализа количественные признаки проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для нормально распределенных признаков определялись средние величины и стандартное отклонение ($M \pm S$, где M – среднее арифметическое, S – стандартное отклонение), для признаков, распределенных отлично от нормального, приведены медиана и интерквартильный размах [A (L-H), где A – медиана, L – нижний квартиль, H – верхний квартиль]. При оценке достоверности различий между группами использован критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

В структуре КИ у больных РА преобладали

инфекции мочевыводящих путей, при которых микробный пейзаж не отличался от такового в общей популяции [28]. Бактериологические исследования мокроты при респираторных заболеваниях выявили преобладание грамотрицательной микрофлоры, несмотря на внебольничное происхождение КИ что соответствует данным других авторов и может быть обусловлено иммунодефицитом вследствие РА и проводимой терапии [16].

Типичные клинические проявления инфекции присутствовали лишь у 28(60,9%) из 46 пациентов: лихорадка была отмечена у 13(28,3 %) человек, лейкоцитоз и «омоложение» лейкоцитарной формулы наблюдались у 12(26%) и 15(32,6%) больных соответственно. Характерной особенностью группы пациентов без типичных клинических проявлений явилось преобладание в ее структуре инфекций мочевыводящих путей. Так, из 18 таких пациентов у 13 констатирована бессимптомная инфекция мочевыводящих путей, у 3 – обострение хронического пиелонефрита, у 1 – обострение хронического цистита (цистит и пиелонефрит диагностированы с учетом наличия хронического очага инфекции в анамнезе и характерных результатов лабораторно-инструментальных исследований), у 1 больного – полисинусит.

На основании полученных данных можно было выделить такие факторы риска КИ, как серопозитивность по РФ, высокая активность РА, наличие внесуставных проявлений, что согласуется с мнениями других авторов, указывающих также сахарный диабет [43], хронические заболевания легких и лейкопению [6].

При санации инфекционного очага выявлено достоверное снижение ряда лабораторных показателей, среди которых можно выделить количество тромбоцитов [на фоне инфекции-291(221-388) $\times 10^9$ /л, после лечения-256,5(184-309,1)г/л], уровень

 Таблица 3
ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Показатель	На фоне инфекции	После санации очага инфекции
ИЛ-1 β , пг/мл	1,3(1,22-1,44)	1,32(1,13-1,49)
ИЛ-6, пг/мл	41,3(6,43-87,3)	12,64(2,67-62,95)
Неоптерин, нмоль/л	21,92(13,62-48,85)	19,15(12,56-24,20)*
Лейкоциты, $\times 10^9$ г/л	7,3(5,2-9,8)	7,22(5,1-9,2)
Тромбоциты, $\times 10^9$ г/л	291,0(221,0-388,0)	256,5(184-309,1)*
СОЭ, мм/час	43(30-58)	39,5(25-50)
Гемоглобин, г/л	121(106-131)	120(107-133)
РФ, МЕ/мл	128(0-512)	64(0-256)
Фибриноген, г/л	5,7(4,0-7,1)	4,6(4,0-5,9)*
ЦИК	0,162 \pm 0,103	0,138 \pm 0,073*
hs-CRP, мг/л	18,2(5,67-33,6)	10,2(1,96-43,7)

Примечание: Достоверность различий по сравнению с исходными показателями отмечена в таблице * при $p < 0,05$.

фибриногена 5,7(4-7,1)г/л и 4,6(4-5,9)г/л, ЦИК 0,162±0,103 и 0,138±0,073 и неоптерина 21,92(13,62-48,85)и 19,15(12,56-24,20)нмоль/л (табл.3). При этом коррекция базисной противовоспалительной терапии не проводилась.

Достоверно более высокий уровень тромбоцитов и фибриногена у больных РА на фоне КИ свидетельствует об активации тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, способствующей нарушению микроциркуляции у больных РА, индукции атеротромбоза и повышению риска развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных расстройств [17,36,37].

Длительное повышение концентрации ЦИК на фоне инфекции может приводить к отложению их в сосудистой стенке и развитию иммуновоспалительной реакции, способствуя, таким образом, формированию эндотелиальной дисфункции [26], что особенно актуально для пациентов РА [17,20,31,38]. Кроме того, по данным проспективного исследования, увеличение концентрации ЦИК у мужчин среднего возраста ассоциируется с риском развития инфаркта миокарда, независимо от классических факторов риска [19].

Уровень неоптерина достоверно коррелирует с распространенностью атеросклероза сосудов [19], ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при остром коронарном синдроме [41], являясь своеобразным (иммунологическим) отображением эндотелиального повреждения [14]. Многие авторы предлагают использовать неоптерин в качестве маркера кардиоваскулярных осложнений [33,42,47]. По данным литературы, повышенный уровень данного цитокина вследствие нарушенного выведения, обусловленного хронической почечной недостаточностью, даже в отсутствие причин, провоцирующих

избыточный синтез, может способствовать прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний за счет влияния на эндотелий-зависимую вазодилатацию [51].

Уровень СРБ также представляет собой важнейший маркер атеросклеротического поражения сосудистой стенки [7,8,12,36,46,52], являясь одновременно достаточно чувствительным, но неспецифичным показателем наличия бактериальной инфекции [8]. В связи с этим некоторые авторы предлагают использовать его совместно с неоптерином как для прогнозирования кардиоваскулярных исходов [52], так и для мониторингирования бактериальных инфекционных осложнений [48]. В ходе нашего исследования выявлено снижение hs-СРБ по мере санации очага инфекции, однако достоверной динамики не отмечено, что может объясняться небольшим размером выборки, а также повышением активности РА ввиду отмены БПВП у ряда пациентов.

Заключение

Таким образом, КИ, протекая нередко бессимптомно, чаще всего у пациентов с высокой степенью активности РА, могут вызывать нарушения, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции, атеротромбоза и негативно влиять на продолжительность жизни таких больных, в связи с чем пациентам с РА особенно показано своевременное выявление и адекватная санация очагов инфекции. При назначении эмпирической антимикробной терапии по поводу бактериальных инфекций нижних дыхательных путей у больных РА необходимо использовать препараты с активностью, в том числе, и в отношении грамотрицательной микрофлоры. Целесообразность определения неоптерина

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьева Л.П. Феномен молекулярной (эпитопной) мимикрии при лайм-артрите. Научно-практич. ревматол., 2004, 3, 66-70.
2. Базоркина Д.И., Эрдес Ш. Распространенность ревматических болезней в популяции. Научно-практич. ревматол., 2005, 6, 79-85.
3. Балабанова Р.М., Белов Б.С. XXI век: инфекция и ревматические заболевания. Научно-практич. ревматол., 2006, 3, 4-6.
4. Балашов А.Г., Игнатъев В.К., Хейфец И.В. и др. Ультразвуковое исследование суставов в оценке результатов локальной склерозирующей терапии при ревматоидном артрите. Научно-практич. ревматол., 2006, 1, 14-16.
5. Белов Б.С., Шубин С.В., Тарасова Г.М. и др. Фторхинолоны в ревматологии: опыт 5-летнего применения. Научно-практич. ревматол., 2001, 1, 52-58.
6. Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г. и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях: современное состояние проблемы. Научно-практич. ревматол., 2006, 3, 62-66.
7. Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе. Клинич. мед., 2006, 84, 5, 25-30.
8. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. С-реактивный белок и артериальная гипертензия: существует ли связь? Тер. архив, 2006, 5, 86-89.
9. Зорина В.Н., Трофименко Н.А., Архипова С.В. и др. Альфа-2-макроглобулин его комплексы с IgG и некоторые факторы гуморального иммунитета при ревматоидном артрите. Научно-практич. ревматол., 2006, 1, 22-27.
10. Ивашкин В.Т., Султанов В.К. Болезни суставов. Пропедевтика, дифференциальный диагноз, лечение. М., Литтерра, 2005, 259-276.

11. Игнатъев В.К., Везикова Н.Н. Ревматоидный артрит. Петрозаводск, Издательство ПетрГУ, 1997, 125.
12. Ильиных Е.В., Барскова В.Г., Александрова Е.Н. и др. С-реактивный белок при подагрическом артрите: связь с кардиоваскулярной патологией. Научно-практич. ревматол., 2005, 6, 33-37.
13. Карякина Е.В., Белова С.В. Особенности патогенетических механизмов эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом. Научно-практич. ревматол., 2001, 1, 21-29.
14. Кубенский Г.Е., Ардашев В.Н., Чернов С.А. и др. Параметры клеточного иммунитета у больных острым коронарным синдромом. Клинич. мед., 2006, 84, 2, 32-35.
15. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В. и др. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ремикейд) при ревматоидном артрите: предварительные результаты. Тер. архив, 2003, 5, 9-12.
16. Мазуров В.И., Богданов А.Н. Диагностика и лечение поражений легких у больных ревматоидным артритом. Научно-практич. ревматол., 2003, 1, 52-56.
17. Мазуров В.И., Столов С.В., Якушева В.А. и др. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии. Научно-практич. ревматол., 2006, 4, 28-34.
18. Марченко Ж.С., Лукина Г.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практич. ревматол., 2005, 1, 57-60.
19. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. Тер. архив, 2002, 5, 80-85.
20. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. Научно-практич. ревматол., 2004, 4, 4-9.
21. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. и др. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита. Клинич. фармаколог. therap., 2005, 1, 72-75.
22. Насонова В.А., Фолomeева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические болезни в России в начале XXI века. Научно-практич. ревматол., 2003, 1, 6-10.
23. Петров А.В., Дударь Л.В., Малый К.Д. Персистенция различных инфекционных агентов в мононуклеарных лейкоцитах крови в дебюте ревматоидного артрита. Тер. архив, 2004, 5, 32-35.
24. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., Боргес, 2002, 384.
25. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руко. для практич. врачей. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М., Литтерра, 2003, 1008.
26. Ребров А.П., Инамова О.В. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите. Тер. архив, 2004, 5, 79-85.
27. Сальникова Т.С., Балабанова Р.М. К вопросу о ранней диагностике ревматоидного артрита. Научно-практич. ревматол., 2003, 2, 7-10.
28. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Выпуск 1. Под ред. Л.С. Страчунского, А.В. Дехнич. Смоленск, МАКМАХ, 2004, 384.
29. Ушакова М.А., Муравьев Ю.В., Лебедева В.В. К вопросу о возможной роли протеус мирабилис в развитии ревматоидного артрита. Научно-практич. ревматол., 2001, 5, 52-57.
30. Шилкина Н.П., Чураков О.Ю. Системные проявления ревматоидного артрита, экстроструктурные изменения в брахиоцефальных артериях. Тер. архив, 2005, 12, 49-53.
31. Шилкина Н.П., Чураков О.Ю. Экстроструктурные и гемодинамические особенности мозгового кровотока у больных ревматоидным артритом. Научно-практич. ревматол., 2006, 1, 17-21.
32. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1988, 31, 315-324.
33. Avanzas P., Arroyo-Espliguero R., Quiles J. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris. Europe, Heart J., 2005, 26, 457-463.
34. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. JAMA, 2006, 295, 2275-2285.
35. Carty S.M., Snowden N., Silman A.J. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? Ann. Rheum. Dis., 2004, 63 (suppl. II), ii46-ii49.
36. Erren M., Reinecke H., Junker R. et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1999, 19, 2355-2363.
37. Gerli R., Goodson N.J. Cardiovascular involvement in rheumatoid arthritis. Lupus, 2005, 14, 679-682.
38. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? Rheumatology, 2005, 44, 1473-1482.
39. Hallegua D.S., Weisman M.H. Potential therapeutic uses of interleukin-1 receptor antagonists in human diseases. Ann. Rheum. Dis., 2002, 61, 960-967.
40. Imaizumi K., Sugishita M., Usui M. et al. Pulmonary infectious complications associated with anti-TNF therapy (Infliximab) for rheumatoid arthritis. Intern. Med., 2006, 45, 10, 685-688.
41. Kaski J.C. Neopterin — a forgotten biomarker. JACC, 2003, 42, 6, 1142-1143.
42. Kaski J.C., Avanzas P., Arroyo-Espliguero R. Neopterin: still a forgotten biomarker. Clin. Chem., 2005, 10, 1902-1903.
43. Kherani R.B., Shojania K. Septic arthritis in patients with pre-existing inflammatory arthritis. CMAJ, 2007, 176, 11, 1605-1608.

44. Kroesen S., Widmerl A.F., Tyndall A. et al. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology*, 2003, 42, 617-621.
45. Long R., Gardam M. Tumour necrosis factor- α inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ*, 2003, 168, 9, 1153-1156.
46. Popa C., Netea M.G., van Riel P.L.C.M. et al. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J. Lipid. Res.*, 2007, 48, 751-762.
47. Ray K.K., Morrow D.A., Sabatine M.S. et al. Long-term prognostic value of neopterin. A novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*, 2007, 115, 3071-3078.
48. Sheldon J., Riches P.G., Soni N. et al. Plasma neopterin as an adjunct to C-reactive protein in assessment of infection. *Clin. Chem.*, 1991, 37, 12, 2038-2042.
49. Westwood O.M.R., Nelson P.N., Hay F.C. Rheumatoid factors: what's new? *Rheumatology*, 2006, 45, 379-385.
50. Winthrop K.L. Serious infections with antirheumatic therapy: are biologicals worse? *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65 (suppl. III), iii54-iii57.
51. Yokoyama K., Tajima M., Yoshida H. et al. Plasma pteridine concentrations in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, 17, 1032-1036.
52. Zouridakis E., Avanzas P., Arroyo-Espliguero R. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*, 2004, 110, 1747-1753.

Поступила 17.09.07

Abstract

N.L. Prokopjeva, N.N. Vesikova, I.M. Marusenko, V.A. Ryabkov
Rheumatoid arthritis and bacterial infections

Objective. To study features of bacterial infections course in pts with rheumatoid arthritis (RA) and changes of laboratory measures after focus of infection sanitation.

Material and methods. 46 pts with definite rheumatoid arthritis were examined at the time of comorbid infection (CI) detection and after infection focus sanitation. Bacteriological test with evaluation of flora sensitivity to antibiotics by disco-diffusion method was performed at baseline and after the course of antibacterial therapy to assess its efficacy. Hemogram, serum fibrinogen, rheumatoid factor, circulating immune complexes (CIC), C-reactive protein levels were assessed. Serum interleukin (IL) 1 β , IL6 and neopterin concentrations were examined by immune-enzyme assay in a part of pts.

Results. Typical clinical features of CI were present in only 28 (60,9%) pts. 13 (28,3%) pts had fever, 12 (26,0%) – leukocytosis, 15 (32,6%) – changes of leucocyte populations. Some laboratory measures (thrombocytes, fibrinogen, CIC, neopterin levels) significantly decreased ($p < 0,05$) after infection focus sanitation without correction of disease modifying therapy.

Conclusion. CI quite often develop as asymptomatic processes most often in pts with high activity and can induce disturbances promoting appearance of endothelial dysfunction, atherothrombosis and reduction of life duration. So timely detection and proper sanitation of infection focuses should be performed in pts with RA

Key words: rheumatoid arthritis, comorbid infection, interleukins, neopterin.

Неоптерин у больных на ранней стадии ревматоидного артрита

Н.В. Лысак, О.В. Бугрова

ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Росздрава, г. Оренбург

Резюме

У 62 больных с ранним ревматоидным артритом (РА) изучалась динамика неоптерина в зависимости от клинического течения и давности РА, изменений лабораторных показателей воспаления — СОЭ и СРБ, серопринадлежности по ревматоидным факторам IgG и IgM и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, а также его прогностическое значение. Показано, что наиболее часто дебют иммуновоспалительного процесса при РА сопровождается увеличением концентрации неоптерина в сыворотке крови, что ассоциируется с большей тяжестью клинического течения РА, значительным антителообразованием и рентгенологическим прогрессированием суставного поражения, что может свидетельствовать о целесообразности неоптерина и определения оценки его прогностической роли на ранней стадии РА.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, неоптерин, клиническое течение, прогноз

Ранняя диагностика ревматоидного артрита (РА), неразрывно связанная с изучением возможных предикторов течения и исходов болезни, по-прежнему находится в центре внимания ревматологов. Одним из принципиальных диагностических подходов на ранней стадии РА может быть выявление иммунных нарушений, свойственных РА, которые охватывают клеточное и гуморальное звенья иммунной системы [3, 9]. Показано, что наиболее информативным показателем, отражающим активацию клеточного иммунитета при РА, является неоптерин, лучше коррелирующий с рядом показателей активности и тяжести РА, чем ряд цитокинов [2, 3, 6, 11, 13]. В связи с этим представляет особый интерес изучение динамики уровня неоптерина у больных РА на ранних стадиях болезни и определение его роли как маркера прогрессирования эрозивного процесса.

В связи с этим целью работы явилось изучение динамики неоптерина и его прогностического значения при раннем РА.

Материал и методы

В обследование включены 62 больных РА в среднем возрасте $44,1 \pm 15,0$ лет (табл. 1), длительностью болезни менее года (в среднем — $6,0 \pm 0,47$ мес.), на момент обращения имевших признаки, предложенные Р. Етегу и соавторы [8] для раннего РА. В дальнейшем в процессе динамического наблюдения (в среднем в течение $8,8 \pm 0,64$ мес.) и обследования, направленного на исключение заболеваний, протекающих с суставным синдромом, диагноз РА в этих случаях был подтвержден на основании

общепринятых критериев РА (критерии АРА, 1987). Пациенты с изначально иными вариантами артритов в настоящее исследование не включались и результаты проведенного в момент их обращения обследования не анализируются.

Больным проводилась стандартная рентгенография дистальных отделов кистей и стоп в прямой проекции, при необходимости — исследование синовиальной жидкости. Оценку суставного поражения, активности заболевания и функционального состояния больных осуществляли методами, рекомендуемыми Институтом ревматологии РАМН [1]. У всех пациентов определяли ревматоидный фактор (РФ) IgM и IgG с использованием тест-системы (Германия) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — методом иммуноферментного анализа DIASTAT (Axis Shield, Великобритания). Определение неоптерина осуществляли иммуноферментным методом IBL (Hamburg, Германия) для количественного определения этого показателя в сыворотке крови.

На момент обследования при обращении практически все пациенты имели полиартритическую форму болезни (56 чел. — 90,3 %). Лишь у 6 (9,7 %) имелся олигоартрит. Системные проявления РА диагностированы у 23 (37,1 %): лихорадка субфебрильного характера, снижение массы тела, амиотрофии, лимфаденопатия, ревматоидные узлы. У абсолютного большинства пациентов отмечались изменения крови в виде анемии (75,8 %) и тромбоцитоза (72,5 %). Серопозитивными по РФ IgG или РФ IgM или по РФ IgG и IgM одновременно были большинство — 41 (66,1 %) обследованных. Серопозитивность по АЦЦП констатирована также у большинства — 37 чел. (59,7%). Имелась преимущественно вторая степень активности РА (по критериям М.Г. Астапенко, В. Отто); активность РА по формуле SDAI в среднем составила $54,9 \pm 4,13$;

Таблица 1
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ
РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Признак	Градация признака	Больные РА, n=62	
		Кол-во больных	Процент, выражение, %
Пол	Мужской	10	16,1
	Женский	52	83,9
Возраст	До 20 лет	7	11,3
	21-44 года	20	32,3
	45-59 лет	25	40,3
	60 и более лет	10	16,1
Давность болезни, мес.	До 2 мес.	13	21
	2 – 6 мес.	25	40,3
	6 – 12 мес.	24	38,7
Клиническая форма РА:	моноолигоартрит	6	9,7
	полиартрит	56	90,2
	с внесуставными проявлениями	23	37,1
Серопозитивность по РФ	серонегативный	21	33,9
	серопозитивный	41	66,1
Серопозитивность по АЦЦП	серонегативный	25	40,3
	серопозитивный	37	59,7
Степень активности (М.Г. Астапенко, В. Отто)	I	13	21,0
	II	37	59,7
	III	12	19,3
Степень активности, SDAI	< 20 (низкая)	5	8,1
	20 – 40 (умеренная)	19	30,6
	> 40 (высокая)	38	61,3
Степень активности, DAS 28	> 3,2 (низкая)	4	6,4
	3,2 – 5,1 (умеренная)	29	46,8
	> 5,1 (высокая)	29	46,8
R- стадия	0	31	50
	I	24	38,7
	II	Па	4
		Пб	3
	III	-	-
Функциональный класс	IV	-	-
	I	9	14,5
	II	24	38,7
	III	29	46,8

по DAS 28 – $4,92 \pm 0,13$. У половины обследованных больных отмечались рентгенологические изменения в суставах, наиболее часто представленные околосуставным остеопорозом (табл. 1). Преобладали 2-ой и 3-ий функциональный класс с затрудненной или ограниченной возможностью выполнения нормальной ежедневной нагрузки. При первом обращении у большинства больных (57 чел.) проводилась эпизодическая противовоспалительная терапия различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в

единичных случаях (4) – в сроки от 1 до 0,5 месяцев, предшествующих данному обследованию, по 1 – 2 внутримышечных введения глюкокортикоида (дипроспана)(ЖК).

Контрольную группу для определения норм изучаемых лабораторных параметров составили 20 здоровых лиц составили 20 здоровых лиц.

Полученные материалы были подвергнуты статистической обработке методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistika for Windows'95 v.6 на ПЭВМ типа IBM PC Pentium100. Для оценки прогностической значимости показателей проведен факторный анализ с построением регрессионных моделей по упрощенному алгоритму метода Брандона.

Результаты

Уровень неоптерина (НП) у большинства обследованных (37 чел. – 59,7%) оказался повышенным, среднее его значение было статистически значимо выше контроля ($8,0 \pm 9,49$ и $2,75 \pm 1,89$ нмоль/л, соответственно, $p=0,008$). Повышение показателя чаще было выше 10 нмоль/л – у 52,8%; ниже 10 нмоль/л – у 47,2%. В подгруппе пациентов с повышенным НП (табл. 2) выраженность болевого синдрома, утренней скованности, индекс Ричи, функциональная недостаточность, значения СРБ и СОЭ были значимо больше, разница по числу болезненных суставов и индексу Ландсбури приближалась к значимой при сравнении с больными, имевшими нормальные значения НП. Имелась прямая корреляционная взаимосвязь уровня неоптерина с содержанием СРБ ($r = 0,44$, $p=0,003$), СОЭ ($r = 0,27$, $p=0,03$), суставными индексами: Ландсбури – $r = 0,44$, $p=0,001$, Томпсона – Кирвана – $r = 0,37$, $p=0,003$, индексом Ричи – $r = 0,36$, $p=0,004$. При увеличении степени активности РА наблюдался рост НП, причем разница значений показателя между первой и второй степенью была весьма близка к значимости, уже при третьей степени активности разница была высоко значима. Ожидаемо неоптерин обнаружил значимые корреляции с рядом показателей активности РА: оценкой активности врачом ($r = 0,35$, $p=0,006$), активностью РА по критериям М.Г. Астапенко и В. Отто ($r = 0,42$, $p=0,008$), SDAI ($r = 0,33$, $p=0,008$).

По мере увеличения давности РА в течение первого года (до 2 мес., 2 – 6 и более 6) наблюдалось снижение уровня неоптерина, хотя во всех трех подгруппах по давности РА средние значения значимо превышали контроль: $13,29 \pm 11,32$, $7,92 \pm 9,19$ и $6,73 \pm 8,21$ нмоль/л – соответственно, хотя разница не была значимой. Средний уровень неоптерина практически не различался у больных с различной серопринадлежностью по АЦЦП и РФ, хотя констатирована тенденция к повышению значения НП у серопозитивных пациентов (табл. 3). Тем не менее, частота нормальных значений неоптерина в группе серонегативных по АЦЦП в отличие от

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РАННИМ РА С РАЗЛИЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ НЕОПТЕРИНА			
Показатель	Неоптерин		p
	Нормальный, n=26	Повышенный, n=36	
Скованность, часы	3,01±1,78	3,99±1,45*	0,01
Боль, ВАШ	6,152±1,78	7,73±1,63*	0,003
Чбс	13,78±10,0	17,89±10,75	0,06
Индекс Ландсбурга	69,33±34,33	89,05±55,61	0,05
Индекс Ричи	8,55±4,19	12,13±7,53*	0,01
ОАБ, ВАШ, мм	61,63±19,826	73,57±12,73*	0,002
ОАВ, ВАШ, мм	53,33±17,751	67,48±12,21*	0,002
Активность (М.Г. Астапенко, В. Отто)	1,67±0,62	2,21±0,53*	0,002
Активность, SDAI	45,04±29,46	63,26±33,61*	0,01
СРБ, мг/л	13,83±25,18	26,91±28,43*	0,03
СОЭ, мм/час	29,27±14,67	39,4±13,69*	0,0003

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала, чбс – число болезненных суставов; СИ – суставной индекс, * – достоверность изменений при сравнении подгрупп (p<0,05). ОАБ-оценка активности больным, ОАВ – оценка активности врачом. Данные в таблице представлены в виде M±SD.

Таблица 3

СОДЕРЖАНИЕ НЕОПТЕРИНА У ПАЦИЕНТОВ РАННИМ РА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕРОПРИНАДЛЕЖНОСТИ.			
		Неоптерин, нмоль/л	p
Контроль, (n=20)		2,75±1,89	
По группе (n=62)		8,0±9,49*	0,008
Серопринадлежность по АЦЦП	АЦЦП (-), (n=25)	5,7±8,51*	0,01
	АЦЦП(+), (n=37)	8,95±9,12*	0,02
Серопринадлежность по РФ	РФ (-), (n=21)	8,14±8,36*	0,01
	РФ (+), (n=41)	8,64±9,63*	0,02

Примечание: * – статистическая значимость различий (p<0,05) при сравнении с контролем

серопозитивных больных была значимо выше: 15 (60%) и 9 (24,3%), p=0,003; соответственно встречаемость повышенных значений также различалась значимо: 10 (40%) и 28 (75,7%), p=0,001. Частота нормальных и повышенных значений неоптерина у серонегативных и серопозитивных по РФ пациентов мало различалась.

Системные проявления РА в целом также встречались чаще у пациентов с повышенным уровнем НП: 18 (50%) против 8 (30,8%), p=0,07; при этом уровень неоптерина прямо коррелировал с наличием ревматоидных узлов (r = 0,37, p=0,03), обратно – с содержанием гемоглобина (r = -0,27, p=0,03).

В подгруппе повышенного НП в 18 (50%) случаях имелись рентгенологические изменения, свойственные РА: эрозии (26 стадия) – 3 (8,3%), сужение суставных щелей – 2а стадия – 3 (8,3 %), окколосуставной остеопороз – 1 стадия – 12 (33,3%), тогда как у больных с нормальным уровнем НП рентгенологические признаки РА были у 11 (42,3%): встречались только окколосуставной остеопороз – 1 стадия – у 9 (34,6%) и сужение суставных щелей – 2а стадия – у 2 (7,7%). Отмечена слабая, но значимая корреляция неоптерина с рентгенологической стадией РА (r = 0,29, p=0,04). Проведенный факторный анализ показал, что базовыми параметрами, имеющими прогностическую значимость на

ранней стадии РА, явились уровни неоптерина, а также СРБ, СОЭ, АЦЦП, РФ IgG. На основании этих параметров могут быть построены регрессионные модели для прогноза показателей дальнейшего течения РА.

Обсуждение

Результаты анализа содержания неоптерина на ранней стадии РА у обследованных больных при длительности процесса около полугода показал, что в большинстве случаев (59,7%) изучаемый показатель оказался повышенным. В этом наши данные совпадают с результатами, полученными в ряде работ, касающихся исследования неоптерина при РА, однако давность болезни в этих работах была более года [3, 4, 5, 13]. Согласно литературным данным, важной причиной гиперпродукции неоптерина при РА является фактор некроза опухоли-α, рост которого закономерен в дебюте РА [5, 6, 9, 10] и который обеспечивает костимуляторный сигнал для синтеза молекулы неоптерина. Неоптерин способен усиливать клеточную цитотоксичность [15]; увеличение его продукции отражает активацию клеточного иммунитета [2, 3, 17]; один из результатов этого процесса, играющего важную роль в развитии иммунопатологического процесса при РА, – это повреждение эндотелиальных клеток

посредством индукции их апоптоза [16].

Все клинические характеристики суставного синдрома в подгруппе высокого НП превосходили таковые у больных с нормальным НП, что свидетельствовало о значимо большей тяжести течения суставного синдрома в подгруппе повышенного НП. Весьма важно, что подгруппа повышенного НП отличалась и значимо более высокими уровнями СОЭ и СРБ, прогностическая значимость которых в отношении прогрессирования эрозивного процесса была показана при различной давности РА [4]. Тесная взаимосвязь роста неоптерина с тяжестью клинического течения на ранних стадиях РА, степенью активности болезни и лабораторными параметрами воспаления была подтверждена в нашем исследовании корреляционным анализом. Аналогичная взаимосвязь прослеживается и при длительном течении РА [2, 3, 4, 11, 13, 17].

Отмеченный факт снижения уровня неоптерина по мере увеличения давности РА от 2 до 6 и 12 месяцев и значимо большее содержание неоптерина при минимальной давности болезни может иметь большое прогностическое значение, подчеркивая еще раз необходимость как можно более ранней диагностики РА для более быстрого подавления воспалительного процесса. Полученные данные, возможно, отражают истинную тенденцию динамики неоптерина в течение первого полугодия болезни, что, безусловно, должно быть подтверждено на значительно большем клиническом материале. При большей давности РА (от 6 до 12 месяцев) большинство (22) пациентов уже получали противоопер-

воспалительную терапию в виде различных НПВП и трое — разовые введения дипроспана (по одной инъекции — в двух случаях и 2 — у одного пациента), что могло иметь значение в динамике колебаний неоптерина [7, 12], хотя подобная взаимосвязь и не получила статистического подтверждения.

Учитывая, что повышение уровня неоптерина отражает активацию клеточного иммунитета, констатируемая значительная напряженность иммунологических процессов в подгруппе высокого неоптерина по уровню антителообразования к циклическому цитрулинированному пептиду и РФ IgG и IgM была ожидаема. Логично, что степень рентгенологического прогрессирования РА на первом году болезни оказалась выше в подгруппе повышенного НП, поскольку у больных с усиленной выработкой АЦЦП и РФ отмечается более выраженная суставная деструкция [14].

Выводы

1. Дебют иммуновоспалительного процесса при РА в большинстве случаев сопровождается увеличением концентрации неоптерина в сыворотке крови.
2. Уровень сывороточного неоптерина тесно взаимосвязан с клиническим течением РА на ранней стадии (суставными индексами, активностью воспаления, уровнем СОЭ и СРБ) и прогрессированием болезни.
3. Определение неоптерина на ранней стадии РА целесообразно и может иметь прогностическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005, 25 — 71.
- 2 Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Чичасова Н.В., др. Неоптерин: лабораторный маркер активации клеточного иммунитета при ревматоидном артрите. Тер. архив, 1998, 5, 28 — 31.
- 3 Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Г.П. Тилз (G.P. Tilz), Д.Фукс (D. Fuchs) Неоптерин: новый иммунологический маркер аутоиммунных ревматических заболеваний. Клинич. мед., 2000, № 8, 43 — 46.
- 4 Никифорова Е.Л. Клиническое и прогностическое значение С-реактивного белка и неоптерина при ревматоидном артрите. Автореф. дис. Клинич. мед., М., 1999, 25.
- 5 Степанец О.В., Насонова М.Б., Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Растворимые рецепторы фактора некроза опухоли А 55 KDA (РФНО — 55Р) при ревматоидном артрите, взаимосвязь с другими маркерами иммунологической активации (РИЛ-2РА, ИЛ-13, неоптерином). Науч.-практич. ревматология. Тезисы Конгресса ревматологов России, 2003 г., Саратов. Приложение № 2, 2003, 95.
- 6 Becham J.C., Caldwell D.C., Peterson B.L. et al. Disease severity in rheumatoid arthritis: relationships of plasma tumor necrosis factor- α , soluble interleukin 2-receptor, soluble CD4/CD8 ratio, neopterin and fibrin D-dimer to traditional severity and functional measures. J. Clin. Immunol., 1992, 12, 353 — 361.
- 7 Egg D., Gunther R., Fuchs D. et al. Neopterin as indicator for activation of cellular immunity in rheumatoid arthritis. Bioch. Clin. Asp. Of Pteridines, 1984, 3, 491 — 502.
- 8 Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann. Rheum. Dis., 2002, 61 (4), 290 — 297.
- 9 Feldman M., Brennar F.M., Maini R.N. Rheumatoid arthritis. Cell., 1996, 85, 307 — 310.
- 10 Feldman M., Brennar F.M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Ann. Rev. Rheumatol. Dis., 1996, 14, 397-440.
- 11 Hannonen P., Tikanoja S., Nacola M. et al. Urinary neopterin index as measuer of rheumatoid activity. Scand. J. Rheumatol., 1986, 15, 2, 148 — 152.

- 12 Horneff G., Sack U., Kalden J.R. et al. Reduction of monocytes-macrophage activation marker upon anti CD4 treatment. Decreased levels of IL-1, IL-6, neopterin and soluble CD 14 in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1993, 91, 2, 207 – 213.
- 13 Krause A., Prots H., Goebel M. Correlation between synovial neopterin and inflammatory activity in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheumat. Dis.*, 1989, 48, 636 – 640.
- 14 Kroot E.J., de Jong B.A., van Leeuwen M.A. et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patient with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheuma. Dis.*, 2000, 43 (8), 1831 – 1835.
- 15 Nathan C. Perodid and pteridine: A Hypothesis of the regulation of macrophage antimicrobial activity by interferon-gamma. *Interferon. Ed.J.Gresser. London. Acad.Press.*, 1986, 125 – 143.
- 16 Smolen J.S. Antibodies in rheumatoid arthritis. *Autoantibody Manual c1.1*, 1996, 1, 1.
- 17 Wascher H., Fuchs D., Hausen A et al. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunological basis and clinical application. *Advanc. Clin. Chem.*, 1989, 27, 81 – 141.

Поступила 5.12.07

Резюме

N.V. Lysak, O.V. Bugrova
Neopterin in patients with early rheumatoid arthritis

62 pts with early rheumatoid arthritis (RA) were included. Neopterin changes dependence on RA clinical course and duration, acute phase markers (ESR, CRP) changes, presence of IgG and IgM rheumatoid factors, autoantibodies against cyclic citrullinated peptide as well as neopterin prognostic significance were evaluated. Immuno-inflammatory process presentation in RA was most often accompanied by elevation of neopterin serum concentration associated with more severe clinical course of early RA, significant antibody formation and radiological progression. These data can prove prognostic significance and utility of neopterin evaluation in early RA.

Key words: early rheumatoid arthritis, neopterin, clinical significance, prognosis

Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»)

В.Н.Амирджанова*, Д.В.Горячев*, Н.И. Коршунов **, А.П.Ребров ***, В.Н.Сороцкая ****

* ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

** Ярославская государственная медицинская академия

*** Саратовский государственный медицинский университет

**** Тульская областная больница

Резюме

Цель. Стандартизовать шкалы общего опросника оценки качества жизни (КЖ) SF-36 и рассчитать популяционные показатели шкал в зависимости от пола и возраста респондентов.

Материал и методы. Стандартизованные показатели КЖ по всем шкалам опросника SF-36 рассчитаны у 3400 респондентов из 5 центров РФ.

Результаты. Мужское население имело лучшие показатели КЖ по всем шкалам опросника SF-36 по сравнению с женским ($p < 0,0001$). Показатели КЖ выше средних имели респонденты в возрасте до 45 лет по шкалам физического, ролевого физического функционирования; болевой синдром в этой возрастной группе не оказывал существенного влияния на КЖ. Общее состояние здоровья оценивалось выше среднего уровня респондентами моложе 35 лет независимо от пола, для них были характерны высокие показатели шкал социальной активности и жизнеспособности. Психическое здоровье мужчин оказалось выше средних значений до 75-летнего возраста, у женщин его показатели снижались, начиная с 35-летнего возраста.

Заключение. Референтная база популяционных значений стандартизованных показателей опросника SF-36 может использоваться для сравнения КЖ пациентов с различными заболеваниями в соответствии с возрастом и полом пациентов, а также для оценки эффективности терапии при проведении научных исследований.

Ключевые слова: SF-36, популяционные показатели, качество жизни

Качество жизни (КЖ), являясь комплексной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанной на его субъективном восприятии, человека, в медицинском понимании этого термина всегда связано со здоровьем. Инструменты оценки КЖ — общие и специфические опросники, разработанные экспертами ведущих мировых клинических центров в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practis (GCP), создали возможность количественной оценки этого субъективного понятия, что позволило расширить представление врача о состоянии больного в целом. Общие опросники измеряют широкий спектр функций восприятия здоровья и могут быть использованы для оценки

КЖ любых пациентов, страдающих различными заболеваниями, а также для оценки КЖ популяции.

Одним из наиболее широко распространенных общих опросников для оценки КЖ является **Short Form Medical Outcomes Study (SF-36)** [1]. Существуют две версии опросника (стандартные и короткие формы): SF-36 v.1tm и SF-36 v.2tm, отличающиеся градацией ответов на отдельные вопросы, при этом версии сравнимы друг с другом. Стандартные формы оценивают КЖ в течение последних 4-х недель, короткие формы, применяющиеся для краткосрочных исследований, оценивают параметры КЖ в течение 1 недели. По данным MedLine за 2006 г., SF-36 в настоящее время используется в 95% научных исследований по изучению КЖ при различных заболеваниях. Показатели КЖ существенно различаются в зависимости от пола и возраста опрошенных лиц, поэтому в авторском руководстве по использованию и интерпретации SF-36 приводятся популяционные данные репре-

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,
ГУ Институт ревматологии РАМН
Тел/факс: 8-499-614-42-85

зентативной выборки населения США за 1999 г. по всем шкалам опросника в зависимости от пола и возраста респондентов. Русская версия SF-36 валидирована Межнациональным центром исследования КЖ г. Санкт-Петербурга [2]. При исследовании ее психометрических свойств [2,3] были подтверждены надежность, валидность и чувствительность опросника к изменениям и получены популяционные данные показателей КЖ жителей г. Санкт-Петербурга [4]. Позже были рассчитаны средние популяционные значения шкал SF-36 для отдельных регионов РФ (детей и взрослых) в рамках проекта «ИКАР» по изучению КЖ больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких [5], а также жителей г. Москвы в исследовании, проведенном ГУ Институтом ревматологии РАМН [6].

Во всех исследованиях проводилась трансформация шкал опросника и подсчет средних значений его шкал, однако распределение большинства из них не было нормальным, стандартные отклонения имели высокие значения, что свидетельствовало о большом разбросе данных. Так, средние значения шкалы ролевого физического функционирования в исследовании КЖ жителей г. С-Петербурга составили $64,9 \pm 37,0$; шкалы ролевого эмоционального функционирования $66,5 \pm 36,7$; в исследовании «ИКАР» $59,7 \pm 40,92$ и $60,7 \pm 40,36$ соответственно [2,5]. Использование таких шкал SF-36 создает определенные трудности в интерпретации результатов исследований, поэтому возникла необходимость в проведении стандартизации шкал SF-36 с получением нормального распределения средних значений и определением стандартизованных популяционных показателей КЖ по опроснику SF-36 в зависимости от пола и возраста респондентов.

Материал и методы

Исследование проводилось в рамках многоцентрового проекта «МИРАЖ» (Многоцентровое Исследование Ревматоидного Артриты по качеству Жизни) по специально разработанному протоколу, одобренному Этическим комитетом и соответствующему стандартам международной методологии исследований КЖ. Популяционная выборка набиралась в 2005 г. и состояла из 3400 респондентов (995 мужчин и 2405 женщин) из городского населения 5 крупных городов центральной части РФ с населением более 500 тыс. человек каждый: Москва, Рязань, Саратов, Тула, Ярославль, в возрасте от 18 до 85 лет. Выборочная совокупность была сформирована методом квотно-случайного отбора и обеспечивала репрезентативность результатов исследования взрослого населения по полу, возрасту и территориям. В городах для опроса отбирались 3 типичные зоны: исторический центр, промышленный и «спальный» районы. Методом случайной выборки определялись улица и дом, в которых проводился

опрос. В каждой квартире или доме опрашивался тот человек, дата и месяц рождения которого были ближе всего к дате проведения опроса. Всего опрошено 3400 взрослых человек, что обеспечило необходимую представительность результатов с учетом социального многообразия населения. Сбор данных осуществлялся путем анкетирования респондентов прямым опросом. После разъяснения респондентам целей проводимого опроса давалась информация о том, как планируется использовать результаты исследования, и объяснялись правила заполнения опросника SF-36, затем опросник однократно заполнялся респондентами самостоятельно.

Анкеты, не содержащие сведений о поле и возрасте или имеющие пропущенные ответы на вопросы SF-36, были исключены из обработки (56 анкет -1,6%), остальные стратифицированы по возрасту (98,4% из запланированных – 3344 анкеты).

Модель, лежащая в основе конструкции шкал и суммарных измерений опросника SF-36 v.2[™], имеет три уровня:

- 36 вопросов;
- 8 шкал, сформированных из 2 – 10 вопросов;
- 2 суммарных измерения, которыми объединяются шкалы.

35 вопросов использовались для расчета баллов по 8 шкалам, 1 – для оценки динамики состояния пациентов за прошедшие 4 недели. Каждый вопрос использовался при расчете баллов однократно. Анализ КЖ проводился по следующим шкалам:

1. Физическое функционирование – Physical Functioning (PF) – шкала, оценивающая физическую активность, включающую самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, переноску тяжестей, а также выполнение значительных физических нагрузок. Показатель шкалы отражает объем повседневной физической нагрузки, который не ограничен состоянием здоровья: чем он выше, тем большую физическую нагрузку, по мнению исследуемого, он может выполнить. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность значительно ограничена состоянием здоровья.

2. Ролевое физическое функционирование – Role Physical (RP) – шкала, которая показывает роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, отражает степень, в которой здоровье лимитирует выполнение обычной деятельности, т.е. характеризует степень ограничения выполнения работы или повседневных обязанностей теми проблемами, которые связаны со здоровьем: чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента или пациента, проблемы со здоровьем ограничивают их повседневную деятельность. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием здоровья.

3. Шкала боли — Bodily Pain (BP) — оценивает интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность заниматься нормальной деятельностью, включая работу по дому и вне его в течение последнего месяца: чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента или пациента, болевых ощущений они испытывали. Низкие значения шкалы свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает физическую активность исследуемых.

4. Общее состояние здоровья — General Health (GH) — оценивает состояние здоровья в настоящий момент, перспективы лечения и сопротивляемость болезни: чем выше показатель, тем лучше состояние здоровья респондента или пациента.

5. Шкала жизнеспособности — Vitality (VT) — подразумевает оценку ощущения респондентом или пациентом полными сил и энергии. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении исследуемых, снижении их жизненной активности.

6. Шкала социального функционирования — Social Functioning (SF) — оценивает удовлетворенность уровнем социальной активности (общением, проведением времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе) и отражает степень, в которой физическое или эмоциональное состояние респондента или пациента их ограничивает: чем выше показатель, тем выше социальная активность за последние 4 недели. Низкие баллы соответствуют значительному ограничению социальных контактов, снижению уровня общения в связи с ухудшением здоровья.

7. Ролевое эмоциональное функционирование — Role Emotional (RE) — предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой обычной повседневной деятельности, включая большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, снижение ее качества: чем выше показатель, тем меньше эмоциональное состояние ограничивает повседневную активность респондента или пациента.

8. Психологическое здоровье — Mental Health (MH) — характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, оценивает общий показатель положительных эмоций: чем выше показатель, тем больше времени респонденты или пациенты чувствовали себя спокойными, умиротворенными в течение последнего месяца. Низкие показатели свидетельствовали о наличии депрессивных, тревожных состояний, психологическом неблагополучии.

Для всех шкал при полном отсутствии ограничений или нарушений здоровья максимальное значение было равно 100. Чем выше был показатель по каждой шкале, тем лучше было КЖ по этому параметру. Перед подсчетом показателей 8 шкал проводилась перекодировка ответов (процедура пересчета необработанных баллов опросника в баллы КЖ), затем для получения значений каждой шкалы —

суммирование перекодированных ответов согласно методике, представленной авторами опросника в руководстве по применению SF-36® v.2 [1]. Расчет баллов КЖ по каждой из 8 «трансформированных» шкал проводился по формуле

$$\text{Трансформированная шкала} = \frac{[\Sigma - \text{Min}]}{[\text{Max} - \text{Min}]} \times 100$$

где: Σ — суммарный счет шкалы

Min — минимально-возможное значение шкалы

Max — максимально-возможное значение шкалы

Далее рассчитывались средние значения и стандартные отклонения для каждой шкалы.

Результаты

Популяционная выборка была стратифицирована по возрасту в соответствии с распределением городского населения РФ по данным Госкомстата России за 2005 год (табл. 1).

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВЫБОРКИ НАСЕЛЕНИЯ ПО ПОЛУ И ВОЗРАСТУ

Возраст (годы)	Всего, чел.		Половой состав (% от объема выборки)	
	число респондентов	% от объема выборки	мужчины	женщины
18 — 24	473		151 (16,1)	322 (13,4)
25 — 34	698	20,9	217 (23,1)	481 (20,0)
35 — 44	664	19,9	180 (19,2)	484 (20,1)
45 — 54	783	23,4	188 (20,0)	595 (24,7)
55 — 64	437	13,1	127 (13,5)	310 (12,9)
65 — 74	219	6,5	53 (5,7)	166 (6,9)
75 и старше	70	2,1	23 (2,4)	47 (2,0)

Средний возраст респондентов составил $42,3 \pm 15,0$ лет. Средние значения показателей 8 трансформированных шкал SF-36 респондентов представлены в табл. 2.

Таблица 2

СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТРАНСФОРМИРОВАННЫХ 8 ШКАЛ SF-36 (N= 3344)

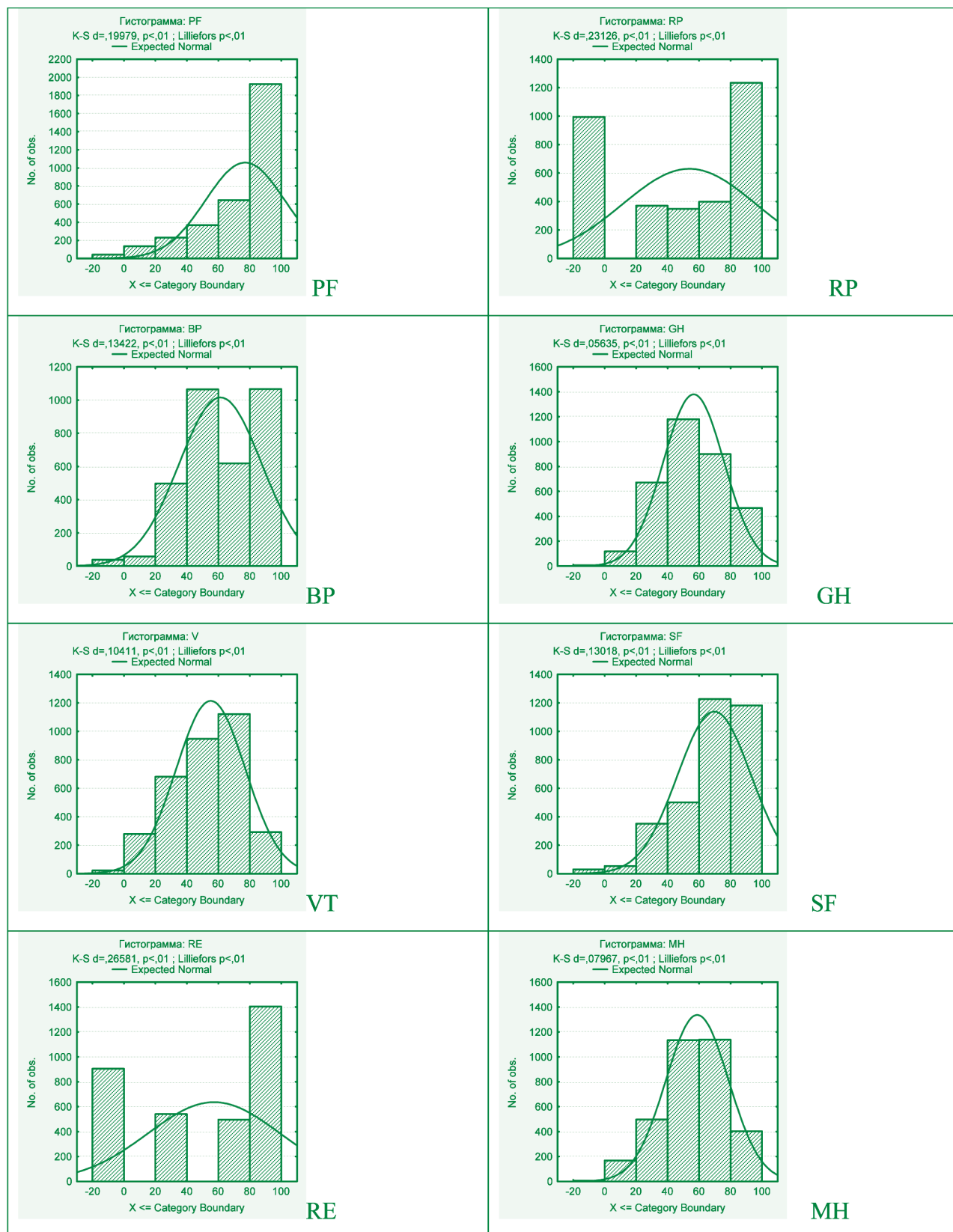
Шкалы SF-36*	M	σ
PF	77,02	25,21
RP	53,80	42,36
BP	61,30	26,27
GH	56,56	19,35
VT	55,15	21,97
SF	69,67	23,43
RE	57,23	41,96
MH	58,82	19,97

Средние значения показателей КЖ значительно отличались от 100% уровня «идеального» здоровья, а их распределение не было нормальным для большинства шкал (рис.1). Для приближения рас-

пределения к нормальному и создания возможности прямой интерпретации показателей КЖ была проведена стандартизация значений каждой шкалы SF-36.

Рисунок 1.

ГИСТОГРАММЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ШКАЛ ОПРОСНИКА SF-36 В ПОПУЛЯЦИИ.



Стандартизация шкал SF-36

Для каждого респондента по всем шкалам рассчитывался Z-счет по отношению разницы трансформированного значения каждой шкалы с его средним значением в популяции к стандартному отклонению:

$$\begin{aligned} PF_z &= (PF - 77,02303) / 25,21484 \\ RF_z &= (RF - 53,80532) / 42,36397 \\ BP_z &= (BP - 61,30323) / 26,26724 \\ GH_z &= (GH - 56,55861) / 19,34827 \\ VT_z &= (VT - 55,15550) / 21,97386 \\ SF_z &= (SF - 69,66956) / 23,42670 \\ RE_z &= (RE - 57,23684) / 41,95659 \\ MH_z &= (MH - 58,81938) / 19,96775 \end{aligned}$$

где: PF, RF, BP, GH, VT, SF, RE, MH – трансформированные значения каждой шкалы; $_z$ -счет трансформированных шкал.

Для стандартизации значений каждой шкалы был выбран 50% уровень от «идеального» здоровья и одинаковое стандартное отклонение, равное 10.

Стандартизация каждой шкалы проводилась по следующим формулам:

$$\begin{aligned} PF_{ст} &= 50 + (PF_z * 10) \\ RF_{ст} &= 50 + (RF_z * 10) \\ BP_{ст} &= 50 + (BP_z * 10) \\ GH_{ст} &= 50 + (GH_z * 10) \\ VT_{ст} &= 50 + (VT_z * 10) \\ SF_{ст} &= 50 + (SF_z * 10) \\ RE_{ст} &= 50 + (RE_z * 10) \\ MH_{ст} &= 50 + (MH_z * 10) \end{aligned}$$

В табл. 3 приведены стандартизованные показатели шкал SF-36 3344 респондентов популяционно-го контроля.

Стандартизованные популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 в зависимости от пола и возраста

Рассчитаны значения стандартизованных показателей КЖ отдельно для мужчин и женщин (табл. 4).

Значения всех показателей КЖ мужчин были выше 50% уровня и статистически значимо отличались от женщин ($p < 0,000001$).

Все респонденты (3344 чел.) были разделены в зависимости от возраста на 7 групп: от 18 до 24 лет ($n=473$), 25-34 года ($n=698$), 35-44 года ($n=664$), 45-54 года ($n=783$), 55-64 года ($n=437$), 65-74 года ($n=219$), 75 лет и старше ($n=70$). Во всех группах рассчитывались стандартизованные значения каждой шкалы SF-36 (см. Приложение). На рис. 2 представлены стандартизованные значения шкал PF и RP в зависимости от возраста и пола респондентов.

Рисунок 2

СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ШКАЛ ФИЗИЧЕСКОГО (PF) И РОЛЕВОГО ФИЗИЧЕСКОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ (RP) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛА РЕСПОНДЕНТОВ

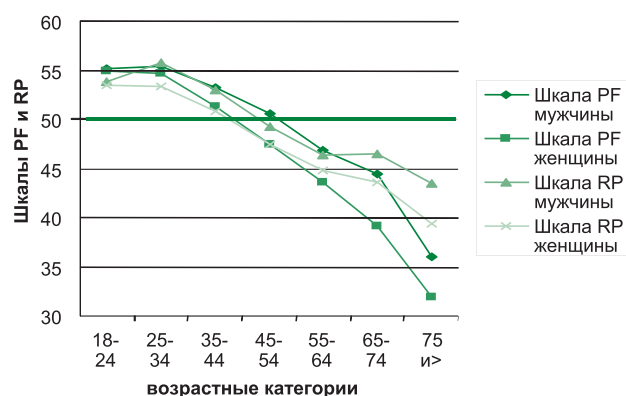


Таблица 3

СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ШКАЛ SF-36® V2 (СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ, СТАНДАРТНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ, 25%, 50% И 75% ПРОЦЕНТИЛИ, МИНИМАЛЬНЫЕ И МАКСИМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ), N=3344

Шкалы SF-36								
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Mean	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
25%	45,23	37,30	42,27	44,03	43,10	41,60	36,36	43,58
50% (Me)	55,15	49,10	49,89	49,19	52,20	52,27	52,25	50,59
75%	57,13	60,90	60,92	57,97	59,03	57,61	60,19	58,60
SD	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Min-Max	19-59	37-60	26-64	20-72	24-70	20-62	36-60	20-70

В связи с тем, что стандартные отклонения были для всех шкал одинаковыми и равнялись 10, каждый пункт различий или изменения счета имел прямую интерпретацию: один пункт изменений соответствовал одной десятой от стандартного отклонения и был равен 0,10.

Уровень физической активности мужчин был выше, чем женщин во всех возрастных группах; в возрасте от 18 до 45 лет физическая активность респондентов была выше средних значений независимо от пола и постепенно уменьшалась с возрастом. Эта же тенденция прослеживалась и по шкале ролевого физического функционирования.

У респондентов от 18 до 44 лет болевой синдром не оказывал существенного влияния на КЖ. В стар-

Таблица 4

СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ШКАЛ SF-36® V2 (СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ, СТАНДАРТНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ, 25%, 50% И 75% ПРОЦЕНТИЛИ, МИНИМАЛЬНЫЕ И МАКСИМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ) ДЛЯ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Мужчины (n=939)

	Шкалы SF-36							
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Mean	51,75	51,56	51,64	51,47	52,28	51,70	51,31	52,76
25%	49,20	43,20	42,27	44,03	45,38	46,94	44,30	48,59
50% (Me)	57,13	55,00	53,69	51,78	54,47	52,27	52,25	54,60
75%	59,12	60,90	60,93	59,53	59,03	57,61	60,19	58,60
SD	9,71	9,92	10,20	10,15	9,45	9,72	9,83	9,11
Min-Max	19-59	37-61	27-65	21-72	27-70	20-63	36-60	21-71

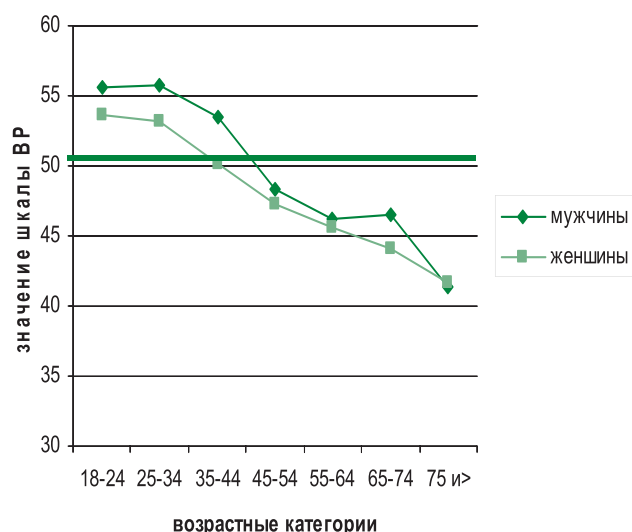
Женщины (n=2405)

	Шкалы SF-36							
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Mean	49,32	49,39	49,36	49,42	49,11	49,34	49,49	48,92
25%	19,25	37,30	26,67	20,77	24,89	20,26	36,36	20,55
50% (Me)	53,17	49,10	47,22	49,19	49,93	52,27	52,25	48,59
75%	57,13	60,90	58,64	55,40	56,75	57,61	60,19	56,60
SD	10,03	9,97	9,84	9,88	10,07	10,03	10,02	10,12
Min-Max	19-59	37-60	27-65	21-72	25-70	20-62	36-60	21-70

ших возрастных группах уровень болевого синдрома возрастал и играл существенную роль в оценке здоровья и жизнедеятельности респондентов, причем его стандартизованные значения в возрастной группе 75 лет и старше были одинаковы у мужчин и женщин (рис. 3).

Рисунок 3

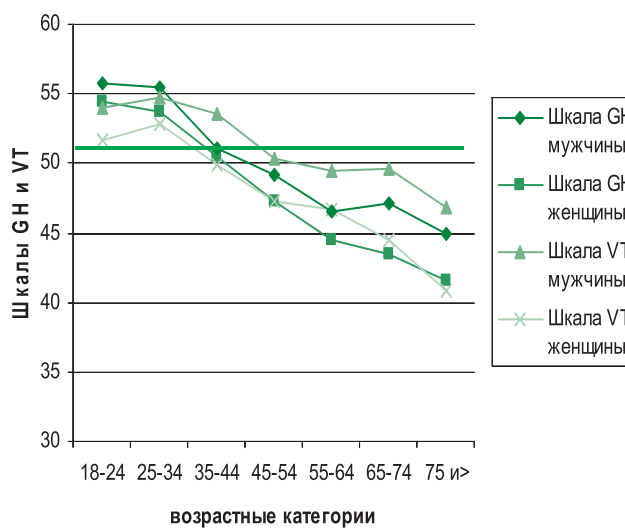
СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ШКАЛЫ БОЛИ (BP) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛА РЕСПОНДЕНТОВ



На рис. 4 представлены значения шкал общего здоровья и жизнеспособности группы популяционного контроля.

Общее состояние здоровья респондентами моложе 35 лет оценивалось выше среднего уровня неза-

СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ШКАЛ ОБЩЕГО ЗДОРОВЬЯ (GH) И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ (VT) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛА РЕСПОНДЕНТОВ



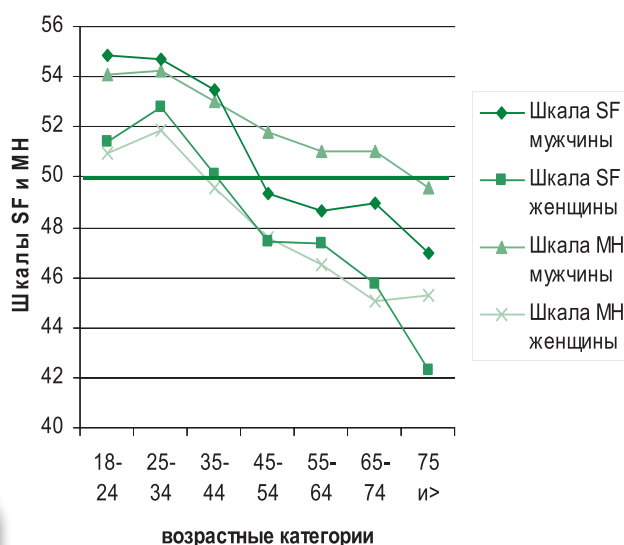
висимо от пола. Более старшие возрастные группы имели меньшую сопротивляемость к болезням, а респонденты старше 65 лет не видели перспектив лечения из-за ожидаемого ухудшения общего состояния здоровья.

Женщины ощущали себя полными сил и энергии до 35-летнего возраста, мужчины до 45 лет, жизнеспособность респондентов уменьшалась с возрастом независимо от пола, оставаясь на более высоком уровне у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,0001$). Низкие баллы шкалы жизнедеятельности в старших возрастных группах соот-

ветствовали нарастанию утомления исследуемых, снижении их жизненной активности.

На рис. 5 представлены стандартизованные значения шкал социального функционирования (SF) и

Рисунок 5
СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ШКАЛ
СОЦИАЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ (SF)
И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ (МН)
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛА
РЕСПОНДЕНТОВ



психологического здоровья (МН) в зависимости от возраста и пола респондентов.

Обращали на себя внимание довольно высокие показатели шкал социальной активности респондентов обоего пола до 35-летнего возраста. Объем социальных связей мужчин был выше средних значений во всех возрастных группах по сравнению с

женщинами ($p < 0,00001$).

Состояние психологического здоровья мужского населения было значительно лучше по сравнению с женским ($p < 0,00001$) во всех возрастных группах. У мужчин психологическое здоровье оставалось выше средних значений до 75-летнего возраста, а у женщин его показатели становились ниже средних значений, начиная с 35-летнего возраста.

Заключение

Анализ стандартизованных показателей КЖ группы популяционного контроля показал, что мужское население в популяции имело лучшие показатели КЖ по всем шкалам опросника SF-36 по сравнению с женским ($p < 0,0001$). Показатели КЖ выше средних имели респонденты в возрасте до 45 лет по шкалам физического, ролевого физического функционирования; болевой синдром в этой возрастной группе не оказывал существенного влияния на КЖ. Общее состояние здоровья оценивалось выше среднего уровня респондентами моложе 35 лет независимо от пола, для них были характерны высокие показатели шкал социальной активности и жизнеспособности. Психическое здоровье мужчин оставалось выше средних значений до 75-летнего возраста, у женщин его показатели снижались, начиная с 35-летнего возраста.

Референтная база популяционных значений стандартизованных показателей опросника SF-36 может оказаться полезной для сравнения КЖ пациентов с различными заболеваниями в соответствии с возрастом и полом пациентов, а также оценке эффективности терапии при проведении научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M., Gandek B. *Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*, Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2000, 150
2. Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. М., ОЛМА-ПРЕСС, 2002, 314с.
3. Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. 2-е изд. под ред. Ю.Л.Шевченко, М., ОЛМАПРЕСС, 2007, 313с.
4. Ионова Т.И., Новик А.А., Гандек Б. и др. *Качество жизни здорового населения Санкт Петербурга*. Тез. Докл. Всеросс. Конфер. с международ. участием «Исследование качества жизни в медицине». Санкт-Петербург, 2000, 54-57.
5. *Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких*. Под ред. А.Г.Чучалина, М., Атмосфера, 2004, 253 с.
6. Койлубаева Г.М. *Качество жизни больных ревматоидным артритом и некоторые фармакоэкономические аспекты заболевания*. Дисс. к.мн, М., 2005, 195с

Поступила 10.10.07

СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ШКАЛ SF-36 V2
STANDARD FORM 5 ЦЕНТРОВ РФ

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ, СТАНДАРТНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ, 25%, 50% (МЕДИАНА) И 75% ПРОЦЕНТИЛИ,
МИНИМАЛЬНЫЕ И МАКСИМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Средние значения, проценти- ли, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Общие значения мужчины и женщины (n=3344)	Mean	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
	25%	45,23	37,30	42,27	44,03	43,10	41,60	36,36	43,58
	50% (Me)	55,15	49,10	49,89	49,19	52,20	52,27	52,25	50,59
	75%	57,13	60,90	60,92	57,97	59,03	57,61	60,19	58,60
	SD	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
	Min-Max	19-59	37-60	26-64	20-72	24-70	20-62	36-60	20-70

Средние значения, проценти- ли, стан- дартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Мужчины (n=939)	Mean	51,75	51,56	51,64	51,47	52,28	51,70	51,31	52,76
	25%	49,20	43,20	42,27	44,03	45,38	46,94	44,30	48,59
	50% (Me)	57,13	55,00	53,69	51,78	54,47	52,27	52,25	54,60
	75%	59,12	60,90	60,93	59,53	59,03	57,61	60,19	58,60
	SD	9,71	9,92	10,20	10,15	9,45	9,72	9,83	9,11
	Min-Max	19-59	37-61	27-65	21-72	27-70	20-63	36-60	21-71

Средние значения, проценти- ли, стан- дартное отклоне- ние, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Женщины (n=2405)	Mean	49,32	49,39	49,36	49,42	49,11	49,34	49,49	48,92
	25%	19,25	37,30	26,67	20,77	24,89	20,26	36,36	20,55
	50% (Me)	53,17	49,10	47,22	49,19	49,93	52,27	52,25	48,59
	75%	57,13	60,90	58,64	55,40	56,75	57,61	60,19	56,60
	SD	10,03	9,97	9,84	9,88	10,07	10,03	10,02	10,12
	Min-Max	19-59	37-60	27-65	21-72	25-70	20-62	36-60	21-70

СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ШКАЛ SF-36 V2 STANDARD FORM 5 ЦЕНТРОВ РФ ДЛЯ
7 ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ (СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ, СТАНДАРТНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ, 25%, 50%
(медиана) и 75% проценти-
ли, минимальные и максимальные значения)

Средние значения, проценти- ли, стан- дартное отклоне- ние, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 18-24 женщины (n=322)	Mean	54,99	53,44	53,67	54,40	51,69	51,40	50,74	50,93
	25%	55,15	49,10	46,08	47,64	45,38	46,94	44,30	44,58
	50% (Me)	57,13	55,00	54,83	55,40	52,20	52,27	52,24	50,59
	75%	59,12	60,90	60,93	60,56	59,03	57,61	60,19	58,60
	SD	6,03	8,36	9,16	8,98	9,31	9,56	9,75	9,92
	Min-Max	19-59	37-61	27-65	26-72	25-70	20-63	36-60	23-71

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 25-34 года женщины (n=481)	Mean	54,71	53,42	53,18	53,71	52,76	52,82	51,87	51,84
	25%	53,17	49,10	46,08	46,61	47,65	46,94	44,30	44,58
	50% (Me)	57,13	55,00	54,83	54,36	54,48	52,27	52,25	52,59
	75%	59,12	60,90	60,93	60,56	59,03	62,94	60,19	58,60
	SD	5,43	8,93	9,17	8,94	9,14	8,85	9,17	9,56
	Min-Max	25-59	37-61	27-65	26-72	25-70	20-63	36-60	23-71

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 35-44 года женщины (n=484)	Mean	51,38	50,88	50,19	50,55	49,95	50,07	50,65	49,56
	25%	49,20	37,30	42,27	44,03	43,10	41,60	44,30	42,58
	50% (Me)	55,15	55,00	50,27	49,19	52,20	52,27	52,25	50,59
	75%	57,13	60,90	60,93	57,97	59,03	57,61	60,19	56,60
	SD	8,09	9,78	9,33	9,57	9,86	9,85	9,90	9,52
	Min-Max	19-59	37-61	27-65	21-72	25-70	20-63	36-60	27-71

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 45-54 года женщины (n=595)	Mean	47,41	47,52	47,25	47,20	47,28	47,40	48,94	47,56
	25%	41,27	37,30	42,27	41,44	40,82	41,60	36,36	40,58
	50% (Me)	51,18	43,20	46,08	46,61	47,65	46,94	52,25	48,59
	75%	55,15	60,90	54,83	52,81	56,75	52,27	60,19	56,60
	SD	9,70	9,82	9,50	9,25	9,97	9,81	10,01	10,22
	Min-Max	19-59	37-61	27-65	21-72	25-68	20-63	36-60	21-69

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 55-64 года женщины (n=310)	Mean	43,59	44,80	45,67	44,48	46,70	47,35	46,99	46,52
	25%	37,30	37,30	38,85	38,86	38,55	41,60	36,36	40,58
	50% (Me)	45,23	37,30	45,89	44,03	47,65	46,94	44,30	46,58
	75%	53,17	55,00	50,27	49,19	54,48	52,27	60,19	52,59
	SD	10,38	9,43	9,37	8,60	10,30	10,07	10,28	10,05
	Min-Max	19-59	37-61	27-65	23-68	24-70	20-63	36-60	20-69

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 65-74 года женщины (n=166)	Mean	39,14	43,59	44,12	43,53	44,46	45,75	45,31	45,06
	25%	31,35	37,30	38,47	38,86	38,55	41,60	36,36	38,57
	50% (Me)	39,28	37,30	42,27	44,03	45,38	46,94	44,30	46,58
	75%	49,20	49,10	50,27	47,64	52,20	52,27	52,25	52,59
	SD	10,98	8,72	8,81	8,96	9,47	10,71	9,59	10,14
	Min-Max	19-59	37-61	27-65	21-66	25-64	20-63	36-60	23-67

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 75 лет и старше женщины (n=47)	Mean	31,94	39,43	41,65	41,54	40,87	42,29	42,78	45,26
	25%	23,41	37,30	38,47	36,27	34,00	36,27	36,36	36,57
	50% (Me)	31,94	39,43	41,65	41,54	40,87	42,29	42,78	45,26
	75%	37,30	46,08	46,61	46,61	47,65	52,27	52,25	52,59
	SD	10,61	5,83	7,60	7,55	7,93	10,53	10,03	10,71
	Min-Max	19-57	37-61	27-65	21-62	27-54	20-63	36-60	23-67

СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ШКАЛ SF-36 V2 STANDARD FORM 5 ЦЕНТРОВ РФ ДЛЯ 7 ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ
(средние значения, стандартные отклонения, 25%, 50% (медиана) и 75% проценти, минимальные и максимальные значения)

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 18-24 года мужчины (n=151)	Mean	55,16	53,87	55,64	55,74	54,00	54,85	53,77	54,07
	25%	55,15	43,20	50,27	47,64	47,65	52,27	52,24	48,59
	50% (Me)	57,13	60,90	60,93	56,95	54,47	57,61	60,19	54,60
	75%	59,12	60,90	62,45	63,15	61,31	62,94	60,19	60,61
	SD	6,56	8,93	9,69	9,76	8,91	8,67	8,74	9,43
	Min-Max	31-59	37-61	27-65	21-72	27-70	20-63	36-60	20-71

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 25-34 года мужчины (n=217)	Mean	55,39	55,82	55,75	55,43	54,68	54,14	53,74	54,27
	25%	55,15	55,00	50,27	50,23	47,65	46,94	44,30	48,58
	50% (Me)	57,13	60,90	60,93	56,95	56,75	57,61	60,19	54,60
	75%	59,12	60,90	62,45	63,15	61,31	62,94	60,19	60,61
	SD	7,16	8,09	8,95	9,72	8,97	9,14	8,50	8,29
	Min-Max	19-59	37-61	27-65	29-72	32-70	26-63	36-60	27-71

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 35-44 года мужчины (n=180)	Mean	53,26	53,07	53,42	51,12	53,49	52,13	52,51	53,04
	25%	52,17	43,20	46,08	44,03	47,65	46,94	44,30	48,59
	50% (Me)	57,13	55,00	54,83	50,23	54,48	52,27	52,25	54,60
	75%	59,12	60,90	60,92	57,97	61,31	57,61	60,19	58,60
	SD	7,99	9,08	9,11	9,07	9,05	8,52	9,08	8,61
	Min-Max	19-59	37-61	35-65	29-71	29-70	31-63	36-60	27-70

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 45-54 года мужчины (n= 188)	Mean	50,65	49,26	48,34	49,13	50,33	49,35	49,42	51,78
	25%	46,22	37,30	42,27	41,44	43,10	41,60	36,36	45,58
	50% (Me)	55,15	49,10	46,08	49,19	49,93	52,27	52,25	52,59
	75%	57,13	60,90	58,64	56,95	59,03	57,61	60,19	58,60
	SD	9,82	9,98	9,91	9,91	0,10	9,95	10,18	9,41
	Min-Max	19-59	37-61	26-65	26-72	32-70	20-63	36-60	23-71

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 55-64 года мужчины (n=127)	Mean	46,87	46,36	46,27	46,59	49,41	48,66	48,31	51,02
	25%	37,30	37,30	38,47	38,86	43,10	41,60	36,36	44,58
	50% (Me)	49,20	43,20	46,08	46,61	49,93	46,94	44,30	50,60
	75%	57,13	60,90	54,83	52,81	56,75	57,61	60,19	56,60
	SD	10,81	10,05	9,60	9,52	9,80	10,50	10,77	9,60
	Min-Max	19-59	37-61	27-65	23-68	27-68	20-63	36-60	27-69

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 65-74 года мужчины (n=53)	Mean	44,48	46,54	46,50	47,17	49,58	48,95	47,30	51,01
	25%	35,32	37,30	42,27	44,03	43,10	41,60	36,36	44,58
	50% (Me)	45,23	43,20	46,08	46,61	49,93	46,94	44,30	50,60
	75%	55,15	60,90	50,27	50,23	59,03	57,61	60,20	58,60
	SD	10,60	10,32	8,31	8,09	9,74	9,25	11,15	8,73
	Min-Max	21-59	37-61	30-65	23-72	27-66	31-63	36-60	29-67

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 75 лет и старше мужчины (n=23)	Mean	36,01	43,46	41,36	44,97	46,76	46,94	43,96	49,55
	25%	23,42	37,30	35,04	38,86	38,55	41,60	36,36	42,58
	50% (Me)	31,35	37,30	38,85	44,03	47,65	52,27	36,36	50,60
	75%	51,18	55,00	46,08	50,23	56,75	57,61	52,25	56,60
	SD	13,77	9,82	8,67	9,37	10,73	12,56	9,72	10,77
	Min-Max	19-57	37-61	27-61	31-63	29-64	20-63	36-60	29-67

СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ШКАЛ SF-36 V2 STANDARD FORM 5 ЦЕНТРОВ РФ ДЛЯ 7 ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП МУЖЧИН И ЖЕНЩИН (N=3344)
 (средние значения, стандартные отклонения, 25%, 50% (медиана) и 75% проценти, минимальные и максимальные значения)

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 18-24 года мужчины и женщины (n=473)	Mean	55,04	53,58	54,30	54,82	52,42	52,50	51,71	51,93
	25%	55,15	49,10	46,08	47,64	47,65	46,94	44,30	46,58
	50% (Me)	57,13	55,00	57,12	55,40	54,48	52,27	52,25	52,59
	75%	59,12	60,90	62,45	62,11	59,03	62,94	60,19	58,60
	SD	6,20	8,54	9,37	9,25	9,23	9,43	9,53	9,87
	Min-Max	55-59	49-61	46-62	47-62	47-59	46-62	44-60	47-59

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 25-34 года мужчины и женщины (n=698)	Mean	54,92	54,16	53,98	54,24	53,36	53,23	52,45	52,59
	25%	53,16	49,10	46,08	47,64	47,65	46,94	44,30	46,58
	50% (Me)	57,13	60,90	57,12	55,40	56,75	52,27	52,25	54,60
	75%	59,12	60,90	60,93	62,11	61,31	62,04	60,19	60,61
	SD	6,03	8,75	9,18	9,22	9,13	8,95	9,00	9,25
	Min-Max	19-59	37-61	27-65	26-72	25-70	20-63	36-60	23-70

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 35-44 года мужчины и женщины (n=664)	Mean	51,89	51,47	51,07	50,70	50,91	50,63	51,16	50,51
	25%	49,20	43,20	42,27	44,03	43,10	41,60	44,30	44,58
	50% (Me)	55,15	55,00	50,27	50,23	52,20	52,27	52,25	50,59
	75%	57,13	60,90	60,93	57,98	59,03	57,61	60,19	58,60
	SD	8,10	9,64	9,37	9,43	9,77	9,55	9,71	9,41
	Min-Max	19-59	37-61	27-65	21-72	25-70	20-63	36-60	27-71

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 45-54 года мужчины и женщины (n=783)	Mean	48,19	47,94	47,51	47,66	48,01	47,87	49,05	48,58
	25%	43,25	37,30	42,27	41,44	40,82	41,60	36,36	42,58
	50% (Me)	51,18	43,20	46,08	46,61	47,65	46,94	52,25	48,59
	75%	55,15	60,90	54,83	54,36	56,75	57,61	60,19	56,60
	SD	9,82	9,88	9,60	9,44	9,85	9,87	10,05	10,18
	Min-Max	19-59	37-61	27-65	21-72	25-70	20-63	36-60	21-71

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 55-64 года мужчины и женщины (n=437)	Mean	44,55	45,25	45,84	45,09	47,48	47,73	47,37	47,83
	25%	37,30	37,30	38,47	38,86	40,82	41,60	36,36	40,58
	50% (Me)	47,21	37,30	46,08	44,03	47,65	46,94	44,30	48,59
	75%	53,17	55,00	51,03	49,19	54,48	57,61	60,19	54,60
	SD	10,60	9,63	9,43	8,92	10,22	10,20	10,43	10,12
	Min-Max	19-59	37-61	27-65	23-68	25-70	20-63	36-60	21-69

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 65-74 года мужчины и женщины (n=219)	Mean	40,43	44,30	44,70	44,42	45,70	46,53	45,80	46,50
	25%	33,33	37,30	38,47	38,86	38,55	41,60	36,36	40,58
	50% (Me)	41,27	37,30	42,27	44,03	45,38	46,94	44,30	46,58
	75%	49,20	49,10	50,27	49,19	52,20	52,27	60,19	52,60
	SD	11,11	9,19	8,73	8,88	9,76	10,45	9,99	10,13
	Min-Max	19-59	37-61	27-65	21-72	25-66	20-63	36-60	23-67

Средние значения, проценти, стандартное отклонение, размах		Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст 75 лет и старше мужчины и женщины (n=70)	Mean	33,28	40,75	41,55	42,67	42,81	43,81	43,17	46,67
	25%	23,42	37,30	35,04	38,86	34,00	36,27	36,36	38,57
	50% (Me)	31,35	37,30	42,30	41,44	43,10	41,60	36,36	45,58
	75%	43,25	37,30	46,08	46,61	49,93	52,27	52,25	54,60
	SD	11,80	7,55	7,91	8,28	9,30	11,36	9,87	10,84
	Min-Max	19-57	37-61	27-65	21-63	27-64	20-63	36-60	23-67

Abstract

V.N. Amirdjanova

SF-36 questionnaire population quality of life indices

Objective. To standardize general quality of life (QL) questionnaire SF-36 scales and calculate population scale measures depending on respondents sex and age.

Material and methods. Standardized QL measures of all SF-36 questionnaire scales were calculated in 3400 respondents of 5 centers of Russian Federation stratified according to sex and age.

Results. Male population had better QL measures than female ($p < 0,0001$) in all SF-36 questionnaire scales. QL measures of physical, role and physical functioning scales in respondents younger than 45 years of age were above mean values. In this age group pain did not have a significant influence on QL. Health general state was above mean level in respondents younger than 35 years. Regardless of sex they had higher social activity and vital capacity scale measures. Male mental health was higher than mean values till 75 years of age. In women these measures decreased beginning from 35 years of age.

Conclusion. Reference base of SF-36 questionnaire standardized measures population values can be used for comparison of QL of pts with different diseases according to age and sex as well as for treatment efficacy assessment in scientific studies.

ОБЗОР

Современный взгляд на лимфопролиферативную герпесвирусную иммунопатологию человека

Н.Д.Львов, А.В.Мельниченко, А.А. Никитина, Е.М.Ахмедова
ГУ НИИ вирусологии им.Д.И.Ивановского РАМН, Москва

Герпесвирусы — филогенетически древнее семейство Herpesviridae крупных ДНК-вирусов, из которых патогенные для человека классифицируются в трех подсемействах — альфа, бета и гамма:

Вирусы альфа- и бета- подсемейств инфицируют многочисленные клеточные типы *in vivo*. Гамма — герпесвирусы лимфотропны, подразделяются на 2 группы: к 1 относится вирус Эпштейна-Барр, вызывающий инфекционный мононуклеоз, назофарингиальную карциному и лимфому Беркитта, ко 2-ой — недавно открытый герпесвирус саркомы Капоши, или герпесвирус 8 типа, наиболее близкий по геномной организации Т-клеточно-тропному обезьянему герпесвирусу Саймири (HVS).

реактивироваться на протяжении жизни хозяина и реплицироваться с образованием инфекционного потомства в условиях полноценно функционирующей иммунной системы.

Абсолютное большинство населения земного шара поражено человеческими герпесвирусами, при этом хозяин может оставаться здоровым, а вирус способен распространяться как вертикально, так и горизонтально на протяжении нескольких десятилетий совместного с хозяином существования. Наличие герпесвирусов в организме человека требует способности иммунной системы хозяина к их устранению. Герпесвирусы способны: 1) остро инфицировать хозяина, сохраняясь в организме, вызывать минимальную

Подсемейство	Род	Название вируса
Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	Вирус простого герпеса (ВПГ1,2) herpes simplex virus type 1,2 (HSV-1,2)
	Varicellovirus	Вирус ветряной оспы (герпес-зостер) (3 тип ВГЗ) varicella-zoster virus (VZV)
Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	Цитомегаловирус (ЦМВ) 5 тип
	Roseolovirus	Вирус герпеса человека 6 типа ВГЧ-6 Human herpesvirus type 6 (HHV-6)
Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	Вирус герпеса человека 7 типа ВГЧ-7 Human herpesvirus type 7 (HHV-7)
	Rhadinovirus	Вирус Эпштейна-Барр 4 тип (ВЭБ) Epstein-Barr virus (EBV) Вирус саркомы Капоши, или вирус герпеса человека 8 типа — ВГЧ-8 (Kaposi's sarcoma herpesvirus (KSHV)

Все герпесвирусы ассоциированы с малигнизацией и (по крайней мере ВЭБ и ВГЧ-8) способны трансформировать клетки *in vitro* [1, 19].

Герпесвирусы инфицируют человека в ранние сроки жизни и, как правило, переходят в латентное состояние или персистентную инфекцию с минимальным повреждающим эффектом, но способны

симптоматику; 2) находясь в латентном или персистентном состоянии, сохранять интактные вирусные геномы в организме человека в течение десятилетий; 3) реактивироваться из латентного или персистентного состояния в продуктивную инфекцию, производя дочерние генерации, достаточные для инфицирования новых хозяев в условиях полноценно функционирующей иммунной системы. Герпесвирусы достигают тщательно адаптируемой интеграции с организмом человека вследствие наличия крупных геномов, кодирующих высокоспециализированные функции, модифицирующие окружающую их хозяйскую среду

Адрес: Москва, ГУ НИИ вирусологии
им. Д.И. Ивановского РАМН

обитания.

В последние годы особое внимание привлечено к группе новых человеческих патогенов семейства Herpesviridae — ВГЧ 6, 7 и 8 типов в связи с их возможным участием в аутоиммунных процессах.

ВГЧ-6 был выделен в 1986г. из В-лимфоцитов периферической крови больных с различными лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе инфицированных ВИЧ [37]. В последующие годы вирус был выделен от больных СПИДом [4,5], детей с внезапной экзантемой новорожденных (exanthema subitum, or roseola infantum) [44], от больных со злокачественными лимфомами, саркоидозом, синдромом Шегрена [4, 12, 21, 23, 25, 42] и здоровых лиц. Новый вирус был назван В-лимфотропным вирусом человека (Human B-lymphotropic virus), т.к. инфицировал только свежие В-лимфоциты человека *in vitro*. Позднее был описан более широкий спектр клеточного тропизма, преимущественно к Т-клеткам, вследствие чего вирус переименовали в ВГЧ-6 [19]. ВГЧ-6 отличается от остальных герпесвирусов по биологическим, иммунологическим свойствам, спектру чувствительных клеток, антигенной структуре, составу генома, количеству и молекулярной массе структурных вирусных белков. Геном представлен двунитчатой ДНК, содержит 43% Г-Ц пар. Сравнение структуры геномов выявило, что ВГЧ-6 содержит гомологичные гены ЦМВ и представителей Alphaherpesvirinae, однако антигенных связей с другими герпесвирусами не обнаружено. В вирионе ВГЧ-6 идентифицировано более 20 специфических протеинов, 9 гликопротеинов, из них 8 связаны с инфицированной клеточной мембраной, 6 — с вирусной оболочкой [4, 11, 19, 22].

Исследования изолятов ВГЧ-6 показали, что они принадлежат к двум вариантам: А или В (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В), различающихся по клеточному тропизму *in vitro*, рестрикционному эндонуклеазному профилю, нуклеотидной последовательности, реактивности с моноклональными антителами, сероэпидемиологии и причастности к различным заболеваниям. Сегменты генома различаются в пределах 4-25%, аминокислотные последовательности перекрещиваются между вариантами ВГЧ-6. Основным этиопатогеном внезапной экзантемы (exanthema subitum) является ВГЧ-6В, а инфекция, индуцированная ВГЧ-6А, наблюдается реже.

Вирус ВГЧ-6 селективно тропен к CD4+ Т-клеткам, однако исследования с помощью моноклональных антител и радиоиммунопреципитации выявили, что он способен поражать и Т-клетки с детерминантами CD3+ ,CD5+ ,CD7+,CD8-, CD2, CD19, CD20[19, 47]. Вирус реплицируется во многих клеточных первичных и перевиваемых культурах различного происхождения: лимфоцитарных -Т-ряда (Molt-3,MT-4,HSB-2,СЕМ и др.); В-ряда (IM-9,ET-62), моноцитарно-макрофагальных(U 937), мегакариocyтах, глиабластомных, невральных, цервикальных, эпителиальных клетках, фетальных астроцитах, клет-

ках тимуса, в свежеевыделенных лимфоцитах пуповинной крови человека (CBL -cord blood lymphocytes) и в выделенных из периферической крови лимфоцитах(PBL). Подобно другим герпесвирусам, ВГЧ-6 персистирует в клетках хозяина латентно после первичной инфекции. По-видимому, такими клетками являются циркулирующие моноциты и эпителиальные клетки слюнных и бронхиальных желез.

Вирус, взаимодействуя с клеткой, может индуцировать активацию или супрессию экспрессии клеточных генов. ВГЧ-6А индуцирует С4 экспрессию на поверхности Т-клеток в популяции лимфоцитов CD3+, CD4-, CD8+ и также в NK-клетках (натуральных киллерах). ВГЧ-6А оказывает негативный эффект, а HHV-6В — меньший эффект на экспрессию CD3 на поверхности CD4- Т-клеток. CD3/ TCR-регуляция зависит от вирусной ДНК-репликации. Исследователи предполагают, что процесс зависит от ранней генной экспрессии вирусных протеинов, т.к. процент клеток в культуре, проявляющий этот эффект, взаимосвязан с процентом инфицированных клеток. Не исключается прямое действие вируса на клеточный метаболизм [19, 40].

ВГЧ-6 индуцирует апоптоз CD4+, CD8+ лимфоцитов и NK-клеток, ингибирует продукцию интерлейкина-2 (ИЛ-2)и Т-клеточную пролиферацию, индуцирует экспрессию ИЛ -1β, фактора некроза опухоли (ФНО)-α и ИЛ-10 в периферических мононуклеарных клетках. Имеются данные о том, что ВГЧ-6В штамм U1102 кодирует бета-хемокиновый рецептор, который, как известно, является хемотаксическим фактором, активирующим цитотоксические клетки и NK-клетки и ингибирующим на ранних этапах гематопозитические стволовые клетки [19, 47].

ВГЧ-6 имеет общие с ЦМВ и ВЭБ пути передачи. Антитела к вирусу обнаруживаются более чем у 26% населения, преимущественно у детей от 0 до 4 лет (94-100%). ВГЧ-6 индуцирует у детей данной возрастной группы лимфопролиферативное заболевание с моноклональной пролиферацией В-клеток (exanthema subitum). Присутствие ВГЧ-6 в слюне, слюнных и бронхиальных железах, в смывах из носоглотки и гортани человека, а также способность вируса не только персистировать, но и репродуцироваться в различных клетках(лимфоциты, гистиоциты, эндотелиальные, эпителиальные) предполагают воздушно-капельный путь передачи инфекции. ДНК вируса методом ПЦР выявлена в слюне 90% обследованных детей с внезапной экзантемой[19, 44, 45]. Нельзя исключить и вертикальный путь заражения, т.к. антигены вируса обнаруживают в абортном материале при спонтанных абортах[7]. Возможна передача вируса через половые пути (в 20% образцах цервикального секрета идентифицирована ДНК ВГЧ-6) [26]. Однако реактивации вируса у беременных может не происходить. Заражение ВГЧ-6 может осуществляться при переливаниях крови, пересадке органов[16, 33].

Спектр заболеваний, связанных с ВГЧ-6, доволь-

но широк: от инаппарантных форм до диссеминированной инфекции, заканчивающейся летально. HHV-6 связывают с различными лимфопролиферативными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, аутоиммунной патологией, некоторыми заболеваниями ЦНС (рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера), с синдромом хронической усталости, посттрансплантационными осложнениями и отторжениями органов и др. Реинфекция ВГЧ-6 наблюдается у больных с нарушенным иммунным статусом, иммуносупрессией (трансплантация органов, аутоиммунные заболевания, СПИД и др.).

Доказана этиологическая роль HHV-6 в развитии внезапной экзантемы - *exanthema subitum*, *roseola infantum* (розовая сыпь новорожденных, шестая болезнь) — широко распространенного заболевания детей от 3 месяцев жизни до 3 лет. Первичное инфицирование ВГЧ-6 возникает в 3-6 месячном возрасте, когда у детей уже исчезают материнские антитела и они становятся восприимчивыми к инфекции. Инкубационный период заболевания 5-15 дней. Внезапная экзантема характеризуется высокой лихорадкой (38,5-40°C) в течение 3-5 дней, с последующей 1 — 3 дневной эритематозной или макулезной кожной сыпью, которая совпадает с периодом снижения температуры тела [44, 45]. Около половины всех случаев первой в жизни лихорадки новорожденных связано с первичным инфицированием вирусом герпеса 6-го типа.

В период лихорадки (и даже предшествуя ему) вирус присутствует в CD4+ клетках ребенка. В это время выделение вируса из крови больных достигает более 90%. Наличие большого числа инфицированных мононуклеарных клеток связано с длительностью фазы высыпаний, а вирусемия уменьшает этот период, приводя к разрешению болезни [9].

Антитела к ВГЧ-6 отсутствуют в острую фазу, на 5 день лихорадки выявляются IgM антитела, которые персистируют 2-3 недели, IgG появляется на 7 день, достигая максимума через 2-3 недели, и персистируют длительное время [43, 44].

Обычно заболевание заканчивается без осложнений, но описаны клинические случаи манифестной инфекции с различными симптомами: лихорадка более 40°C, воспаление барабанной перепонки, респираторные и гастроинтестинальные симптомы, неврологические осложнения-энцефалиты, менингоэнцефалиты, асептический менингит, судороги, с последующей эпилепсией; сообщается о протекании первичной ВГЧ-6 инфекции с гепатоспленомегалией, с фатальным фульминантным гепатитом, диссеминированной инфекцией, гемафагоцитарным синдромом.

Учитывая, что инфицирование ВГЧ-6 происходит в раннем детстве, первичная инфекция среди взрослых случается довольно редко, а если и возникает, то симптомы включают некоторые формы длительных лимфаденопатий, мононуклеозоподобный синдром,

гепатиты и др.

ВГЧ-6 связывают с некоторыми посттрансплантационными осложнениями, но его роль остается до конца не ясной. Так, у 8 из 21 пациентов после трансплантации почек наблюдалась реакция отторжения органов, сопровождавшаяся значительным увеличением уровня антител к ВГЧ-6, а в двух случаях вирус был выделен из лимфоцитов периферической крови больных. У 9 остальных реципиентов с реакцией отторжения в биопсийном материале вирусный антиген был определен в эпителии почечных канальцев и в инфильтрированных в интерстициальную ткань лимфоцитах и гистиоцитах [16,33].

ВГЧ-6 может быть причастен к патологии ЦНС, поскольку рост вируса наблюдается в клеточных линиях нейроглиального происхождения [4]. Этот вирус связан с некоторыми острыми заболеваниями ЦНС детей и взрослых. В то же время вирусный антиген присутствует в головном мозге практически здоровых людей [15]. С помощью ПЦР нуклеотидные последовательности вируса были обнаружены в 70% всех образцов головного мозга у здоровых лиц и больных рассеянным склерозом (РС). ВГЧ-6 идентифицирован в нейронах и глиальных клетках, в ядрах олигодендроцитов патологических образований, характерных для РС. У пациентов с РС установлены более высокие уровни антител к вирусу, чем у здоровых лиц. Однако причастность этого вируса к патологии ЦНС, в частности при РС, нуждается в дальнейших доказательствах [6,15,19].

Серологические исследования ВГЧ-6 у пациентов с системными заболеваниями показали, что антитела класса IgG имеют 41% больных саркоидозом, 36% с синдромом Шегрена (титры антител в среднем 1:40). Более высокие титры антивирусных антител наблюдались у лиц с острой начальной стадией саркоидоза (с синдромом Лефгрена). С помощью метода гибридизации *in situ* был идентифицирован ген ВГЧ-6 в биопсийном материале лимфатического узла больного саркоидозом, у которого титр антител составил 1:640 [11]. ДНК вируса была идентифицирована также в пораженных тканях и клетках биопсийных образцов Ходжкинских, смешанных Т- и В-клеточных не-Ходжкинских лимфом, при ангиоиммуобластической лимфаденопатии, африканской лимфоме Беркитта, Т-клеточной острой лимфобластической лейкемии, лимфогранулематозе, инфекционном мононуклеозе, не связанном с вирусом Эпштейна-Барр, и при ряде других заболеваний, например, болезни Крона, аутоиммунном тиреоидите, системной красной волчанке и др. [4, 11, 21, 23, 25, 42].

В литературе дискутируется возможная роль ВГЧ-6 в генезе DRESS синдрома (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) и DIHS синдрома (Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome), проявляющихся лекарственно-индуцированной гиперчувствительностью с кожной сыпью и другими клиническими

симптомами (макулопапулезная эритема лица, рук, лихорадка 41⁰С, гепатоспленомегалия, увеличение периферических лимфатических узлов, эозинофилия, лимфоцитоз). Эти синдромы возникают на фоне приема лекарственных препаратов — сульфасалазина, аллопуринола, гидрохлортиазида, циклоспорина и др. цитостатиков, которые применяются при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, лимфомах и пр. У таких пациентов обнаружены положительные результаты исследований на ВГЧ-6 [18, 31, 34, 39, 41].

Прямое вовлечение вируса в опухолевый процесс у человека не доказано, но отмечена способность ДНК ВГЧ-6 трансформировать клетки NIH 3Т3 и человеческие эпидермальные кератиноциты *in vitro*, вызывающие затем опухоли в экспериментах на мышах. Установлено, что ВГЧ-6 способствует иммуносупрессии и трансактивации онкогенов папилломавирусов (ВПЧ-16, ВПЧ-18) при карциноме шейки матки, увеличивает экспрессию ВПЧ и может быть вовлечен в прогрессию рака [19].

ВГЧ-6 гипотетически связывают с синдромом хронической усталости (СХУ). В некоторых серологических исследованиях пациенты с характерными симптомами имели более высокие титры антител к данному агенту по сравнению с контрольной группой, эти различия были не всегда статистически значимы. Другие авторы отмечают, что подобные высокие уровни антител имелись и у здоровых лиц. ДНК ВГЧ-6А определяется чаще, чем ВГЧ-6В, в лимфоцитах пациентов с СХУ по сравнению с контролем. Этиологическая роль ВГЧ-6 в развитии данного синдрома требует дальнейших исследований [19, 24].

Сложным остается вопрос о взаимодействии ВГЧ-6 с другими вирусами. Имеются данные об индукции литической репликации вируса Эпштейна-Барр в В клетках, латентноинфицированных данным вирусом. Уровень антител к ВГЧ-6 выше у пациентов с одновременным течением ВЭБ и ЦМВ [8, 19]. ВГЧ-6 и ВИЧ-1 инфицируют CD4 лимфоциты *in vitro* и *in vivo* и могут находиться одновременно в одних и тех же клетках; при этом ВГЧ-6 может как ингибировать, так и стимулировать репликацию ВИЧ [5, 19].

Исследование 500 проб крови доноров различного возраста, пола, места жительства, произвольно отобранных с 1976-1980 гг. в США, показало, что более 80% имеют антитела к ВГЧ-6 в различных титрах [38]. Согласно шведским данным, 85% детей и взрослых серопозитивны к этому вирусу [30]. В Японии из 179 сывороток крови доноров от 10 до 59 лет 141 (79%) имели антитела к ВГЧ-6 [32]. Показано, что 95% жителей Токио имеют антитела к указанному агенту, со снижением уровня серопозитивности с возрастом [46]. Некоторые авторы сообщают о более низком уровне серопозитивности в популяции жителей Малайзии, странах Африки, Словакии, Германии и др. (45-65%). Также отмечено, что уровень серопозитивности и среднегеометрические титры антител

с возрастом могут как снижаться, так и увеличиваться после 62 лет или вовсе не изменяться [8, 14, 32, 46].

Скорее всего противоречивые результаты, полученные разными исследователями, обусловлены в большей степени использованием различных методик для диагностики ВГЧ-6 инфекции и отсутствием единых стандартизованных технологий.

ВГЧ-7 впервые был изолирован из CD⁺ Т-клеток здоровых людей, а затем из мононуклеаров периферической крови пациентов с СХУ и из слюны здоровых взрослых [20, 29]. Диаметр вириона 180-200 нм, ДНК-150 Кб. Анализ гибридизации ДНК показал, что ВГЧ-7 отличается от уже известных герпесвирусов, но имеет идентичные участки с ВГЧ-6 и ЦМВ. [11, 20, 47]. Сероэпидемиологические исследования установили широкую распространенность ВГЧ-7 среди населения. Частота изоляции ВГЧ-7 у детей в возрасте 0-11 месяцев составляет 0%, 12-23 месяцев — 50%, 24-35 месяцев 75% и старше 36 месяцев — 100%, в отличие от ВГЧ-6, сероконверсия которого происходит у детей в возрасте до 12 месяцев [10, 19]. Таким образом, ВГЧ-7 персистирует у хозяина уже после первичной инфекции и максимально часто изолируется от здоровых взрослых. Предполагается, что ВГЧ-7 может быть причиной внезапной экзантемы, но не прямо, а опосредованно, за счет реактивации ВГЧ-6 из латентного состояния. ВГЧ-7 селективно тропен к CD⁺ Т-клеткам. Показано, что вирус инфицирует CD4⁺ в 42%, а CD8⁺ в 4 % случаев [19, 47]. При взаимодействии с ВИЧ и ВГЧ-7 проявляется конкурирующий эффект за очередность инфицирования CD⁺лимфоцитов. До сих пор точно не установлена этиологическая роль ВГЧ-7 при каких-либо заболеваниях человека и дискутируется его роль в развитии СХУ, внезапной экзантемы новорожденных, ряда лимфопролиферативных заболеваний и лимфом. При этом не стоит забывать о его высоком тропизме к Т-лимфоцитам и непрямом взаимодействии с другими вирусами, например с ВГЧ-6, ВИЧ и др.

ВГЧ-8 вирус, ассоциированный с саркомой Капоши, открыт в 1994г. и идентифицирован молекулярным клонированием с использованием тканей саркомы Капоши (СК), возникшей на фоне СПИДа. СК — мультифокальное заболевание с преимущественным поражением кожных покровов и вовлечением внутренних органов и лимфатических узлов. Выделяют 4 различные эпидемиологические формы СК: классическая, африканская/эндемическая, ятрогенная (иммуносупрессивная/ посттрансплантационная) и СПИД-ассоциированная [13]. ВГЧ-8 подразделяют на 3 варианта — А, В, С — по различиям в нуклеотидных последовательностях субсегментов генома. Вариант А связывают с классической СК и со СПИД-ассоциированными поражениями кожи и внутренних органов, а В и С — с лимфопролиферативными заболеваниями (лимфомами, генерализованными лимфаденопатиями, болезнью Кастельмана)

[13, 17, 27, 28, 35, 36]. Была выявлена также тесная связь вируса с первичной выпотной лимфомой или В-клеточной лимфомой полости тела, а также наиболее агрессивными случаями мультицентрической болезни Кастельмана.

ВГЧ-8 содержит последовательности, гомологичные двум известным онкогенным герпесвирусам — ВЭБ и герпесвирусу Саймири, а также последовательностям генов человека, осуществляющих контроль за пролиферацией клеток. У больных всеми известными формами СК последовательности ВГЧ-8 обнаруживают практически во всех образцах опухоли, что позволяет рассматривать вирус в качестве этиологического агента этого новообразования. В пользу сказанного свидетельствует и возможность возникновения СК у ВИЧ-позитивных лиц при обнаружении в их периферической крови ДНК ВГЧ-8. При анализе степени гетерогенности слитных участков терминальных повторов ВГЧ-8 было показано, что вирусная эписомальная ДНК часто является моноклональной при нодулярной форме СК. Это свидетельствует о том, что инфицирование вирусом предшествовало экспансии опухолевых клеток.

ВГЧ-8 широко распространен в человеческой

популяции: более 25% взрослого населения и 90% ВИЧ-инфицированных имеют антитела к литическим белкам этого вируса [27, 36]. ВГЧ-8, как и ВЭБ и герпесвирус Саймири, инфицирует в первую очередь лимфоциты и ассоциирован с клеточной трансформацией и иммортализацией. Итак, ВГЧ-8 является этиологическим агентом всех форм СК, связан с развитием некоторых форм В-клеточных лимфом, ангиоиммунобластической лимфаденопатии, болезни Кастельмана и ряда других лимфо-пролиферативных заболеваний. Роль этого вируса у больных, подвергающихся иммуносупрессивной терапии (трансплантация органов и тканей, больные аутоиммунными заболеваниями — ревматоидный артрит, СКВ и др., меланомой и другими опухолями), представляется высокосignифи- кантной, но требует дальнейших углубленных исследований.

Таким образом, новые представители герпесвирусов требуют дальнейшего изучения, и роль этих вирусов в патологии человека далеко не ясна, проблема является весьма актуальной в сфере вновь открывающихся современных данных о заболеваниях человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Н.Д. Разработка лечебных противовирусных препаратов и диагностических тест-систем. Автореф. дисс. д-м н, 1992, 72
2. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Никитина А.А. и др. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций человека. *Вопр. вирусол.*, 2000, 4, 7-13
3. Мельниченко А.В. Разработка и получение диагностических тест-систем к вирусу герпеса человека 6 типа и их применение для изучения HHV-6 инфекции. Автореф. дисс. к-м н, 2002, 27.
4. Ablashi D.V., Josephs S.F., Buchbinder A. et al. Human B-lymphotropic virus (human herpesvirus 6). *J. Virol. Meth.*, 1988, 21, 29-48
5. Agut H., Guetard D., Collandre H. et al. Concomitant infection by human herpesvirus 6, HTLV and HIV-2. *Lancet*, 1988, 1, 712
6. Alvarez-Lafuente R., de las Heras V., Garcia-Montojo M. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: relapsing-remitting versus secondary progressive. *Mult. Scler.*, 2007, 13(5), 578-583
7. Ando Y., Kakimoto K., Ekunu Y. et al. HHV-6-infection during pregnancy and spontaneous abortion. *Ibid.*, 1992, 340, 2189
8. Andre M., Matz B. Antibody responses to human herpesvirus 6 and other herpesviruses. *Ibid.*, 1988, 2, 1426
9. Asano Y., Nakashiwa T., Yoshikawa T. et al. Severity of human herpesvirus 6 viremia and clinical findings in infants with exanthema subitum. *J. Pediatr.*, 1991, 118, 891.
10. Balashandra K., Ayuthaya P.I., Auwanit W. et al. Prevalence antibody to human herpesvirus 6 in women and children. *J. Microbiol. Immunol.*, 1989, 33, 515-518
11. Berneman Z.N., Ablashi D.V., Ge Li et al. Human herpesvirus 7 is a lymphotropic T virus and is related to, but significant different from human herpesvirus 6 and human cytomegalovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 10522-10556
12. Biberfeld P., Petren A.L., Eklund A. et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6, HBLV) in sarcoidosis and lymphoproliferative disorders. *J. Virol. Meth.*, 1988, 21, 49-59
13. Blasig C., Zeitz C., Haar B. et al. Monocytes in Kaposi's sarcoma lesions are productively infected by human herpesvirus 8. *Viol.*, 1997, 71, 7963-7968.
14. Brown N.A., Sumaya C.V., Liu C.R. et al. Fall in human herpesvirus 6 seropositivity with age. *Lancet*, 1988, 2, 396
15. Chaloner P.B., Smith K., Parker J. et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 7440-7444
16. Chou S., Scott K.M. Rises in antibody to human herpesvirus 6 detected by enzyme immunoassay in transplant recipients with primary cytomegalovirus infection. *J. Clin. Microbiol.*, 1990, 28, 851-854
17. Dargent J.L., Lespagnard L., Sirtaine N. et al. Plasmablastic microlymphoma occurring in human herpesvirus 8 (HHV-8)-positive multicentric Caslema's disease. *APMIS*, 2007, 115(7), 869-874
18. Debarbiex S., Deroo-Berger M.C., Grande S.

- et al.* Drug hypersensitivity syndrome associated with a primary HHV-6 infection. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2006, 133(2), 145-147
19. Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. Human herpesvirus 6., Human herpesvirus 7. *Fields Virology*. 2006.
 20. Frenkel N., Schimer E.C., Wyatt L.S. *et al.* Isolation of new herpesvirus from CD4+ T-cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 748-752
 21. Gompels U.A., Carrigan D., Carrs A.L. *et al.* Two groups human herpesvirus 6 identified by sequence analyses of laboratory strains and variations from Hodgkins lymphoma and bone marrow patients. *J. Gen. Virol.*, 1993, 74, 613-622
 22. Josephs S.F., Salahuddin S.Z., Ablashi D.V. *et al.* Genome analyses of the human B-lymphotropic virus (HBLV). *Science*, 1986, 234, 601-603
 23. Josephs S.F., Ablashi D.V., Salahudin S.Z. *et al.* Molecular studies of HHV-6. *J. Virol. Meth.*, 1988, 21, 179-190
 24. Kondo K. Chronic fatigue syndrome and herpesvirus reactivation. (Article in Japanese). *Nippon Rinsho*, 2007, 65(6), 1043-1048
 25. Lacroix A., Jaccard A., Rouzioux C. *et al.* HHV-6 and EBV-DNA quantitation in lymph nodes of 86 patients with Hodgkins lymphoma. *J. Med. Virol.*, 2007, 79(9), 1349-1356
 26. Leach C.T., Newton E.R., McParlin S. *et al.* Human herpesvirus 6 infection of the female genital tract. *J. Infect. Dis.*, 1994, 169, 1281-1283
 27. Lennette E., Blackbourne D.Y., Levy J.A. *et al.* Antibodies to the human herpesvirus type 8 in the general population and the Kaposi's sarcoma patients. *Lancet*, 348, 858-861
 28. Letter for Editor. Human herpesvirus 8 strains variability in clinical conditions other than Kaposi's sarcoma. *J. Virol.*, 1997, 71, 8082-8083
 29. Levy J.A., Ferro F., Greenspan D. *et al.* Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. *Lancet*, 1990, 335, 1047-1050
 30. Linde A., Dahl H., Wahren B. *et al.* IgG antibodies to human herpesvirus 6 in children and adults both in primary Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infection. *J. Virol. Meth.*, 1988, 21, 117-123
 31. Michel F., Navellou J.C., Ferrand D. *et al.* DRESS syndrome in patients on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2005, 72(1), 82-85
 32. Okuno T., Takahachi K., Balachandra K. *et al.* Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *J. Clin. Microbiol.*, 1989, 27, 651-653
 33. Okuno T., Higachi K., Shiraki K. *et al.* Human herpesvirus 6 infection renal transplantation. *Transplantation*, 1990, 38, 519-522
 34. Oskay T., Karademir A., Erturk O.I. *et al.* Association of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with Herpesvirus 6, 7. *Epilepsy Res.*, 2006, 70(1), 27-40
 35. Pak F., Mwakigonja A.R., Kokhaei P. *et al.* Kaposi's sarcoma herpesvirus load in biopsies of cutaneous and oral Kaposi's Sarcoma lesions. *Eur. J. Cancer.*, 2007, 10, 34-37
 36. Russo J.J., Bohenzky R.A., Chien M.C. *et al.* Nucleotide sequence of the Kaposi's sarcoma associated herpesvirus HHV-8. *Proc. Natl. Sci. USA*, 1996, 93, 14862.
 37. Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D. *et al.* Isolation of a new virus (HBLV) in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*, 1986, 234, 596-601
 38. Saxinger C., Polesky H., Eby N. *et al.* Antibody reactivity with HHV-6 in U.S. populations. *J. Virol. Meth.*, 1988, 21, 199-208
 39. Seishima M., Yamanaka S., Fujisama T. *et al.* Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br. J. Dermatol*, 2006, 155 (2), 344-349
 40. Takahachi K., Sonoda S., Higachi K. *et al.* Predominant CD4 T-lymphocyte tropism of human herpesvirus 6-related virus. *J. Virol.*, 1989, 63, 3161-3163
 41. Tamagawa-Mineoka R., Katoh N., Nara T. DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Int. J. Dermatol.*, 2007, 46(6), 654-655
 42. Torelli G., Marasca R., Luppi M. *et al.* Human herpesvirus 6 in human lymphomas; identification of specific sequences in Hodgkins lymphomas by polymerase chain reaction. *Blood*, 1991, 71, 22-51-2258
 43. Ueda K., Kusuhara K. Exanthema subitum and antibody to human herpesvirus 6. *J. Infect. Dis.*, 1989, 77, 750-752
 44. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. *et al.* Identification of human herpesvirus 6 as a casual agent for exanthema subitum. *Lancet*, 1988, 1, 1065
 45. Yamanishi K., Kondo T. Exanthema subitum and human herpesvirus 6 infection. *Immunol. Prof. of HHV-6*, Eds. C. Lopez - New York, 1990, 29-37
 46. Yanagi K., Harada S., Ban F. *et al.* High prevalence of antibody to HHV-6 and decrease in titer with increase in age in Japan. *J. Infect. Dis.*, 1990, 161, 153
 47. Yasukawa M., Yakushini Y., Takahachi K. *et al.* Specificity analysis of human CD 4+ T-cell clones direct against human herpesvirus 6, HHV-7, and human cytomegalovirus. *J. Virol.*, 1993, 67, 6259.

Поступила 8.11.07

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование

Ф.М. Кудаева, В.Г. Барскова, В.А. Насонова
ГУ Институт Ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Определить скорость наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при остром подагрическом артрите.

Материал и методы. В открытое рандомизированное клиническое исследование было включено 90 больных подагрой мужчин, рандомизированных в три группы (по 30 чел. в каждой). Пациенты 1-й группы получали таблетированный нимесулид [найз®] по 100мг дважды в день, 2-й — другой таблетированный нимесулид по 100мг 2 раза/сут., 3-й — диклофенак натрия по 75 мг 2 раза/сут. Длительность приема препаратов составляла 7 дней.

Результаты. Показано значительное преимущество найза в скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффекта.

Ключевые слова: подагрический артрит, нимесулиды, скорость наступления эффекта, переносимость

55

Подагра - системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в органах и системах в местах отложения кристаллов моноурата натрия у людей с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Основной жалобой, с которой больные подагрой обращаются к врачу, является боль в суставе (-ах), порой нестерпимая, и, как следствие, снижение его (их) функции. Самыми распространенными и наиболее широко применяемыми в терапии как острого, так и хронического подагрического артрита являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Эффективность последних в значительной степени обусловлена угнетением циклооксигеназы

(ЦОГ), в результате чего тормозится образование провоспалительных цитокинов. Несмотря на обилие НПВП на современном фармацевтическом рынке, перед ревматологом стоит непростой вопрос выбора препарата, обладающего наиболее быстрым противовоспалительным и анальгетическим эффектом.

Доказано, что применение селективных ЦОГ-2 ингибиторов может иметь значительные преимущества перед неселективными НПВП, особенно у больных подагрой, у которых широко распространены метаболические нарушения и высокая частота злоупотребления алкоголем [2].

Нимесулиды, относящиеся к группе сульфоанилидных соединений, обладают выраженным анальгетическим эффектом и противовоспалительной активностью в сочетании с хорошей переносимостью и безопасностью [3]. В аптечной сети России таблетированные нимесулиды представлены достаточно широко. Диапазон заболеваний, при которых они используются, велик, но работ, посвященных

оценке эффективности одного из нимесулидов - найза у больных подагрой нам не встретилось.

Ранее нами была выполнена работа по оценке скорости наступления противовоспалительного эффекта нимесулидов (нимесила) и диклофенака натрия при подагрическом артрите. Для выявления скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффекта таблетированных нимесулидов (найз и другой таблетированный нимесулид) при подагрическом воспалении мы сравнили их эффективность с неселективным НПВП диклофенаком.

Материал и методы

В открытое рандомизированное клиническое исследование для оценки скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов НПВП было включено 90 больных подагрой мужчин, рандомизированных в три группы (по 30 чел. в каждой). Пациенты 1-й группы получали таблетированный нимесулид [найз®] по 100мг дважды в день, 2-й - другой таблетированный нимесулид также по 100мг 2 раза/сут., 3-й - диклофенак натрия по 75 мг 2 раза/сут. Длительность приема препаратов составляла 7 дней.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: диагноз подагры в соответствии с критериями ACR [4], возраст старше 18 лет, острый подагрический артрит, длительность которого не превышала 3-х нед., поражение не более 4-х суставов и подписанное больными информированное согласие.

принимаемых препаратов не должны были превышать используемые в исследовании (индометацин ≤ 100 мг, диклофенак ≤ 150 мг, нимесулид ≤ 200 мг, мелоксикам ≤ 15 мг).

Скорость наступления анальгетического эффекта препаратов оценивалась через 20, 40 мин и 1 час после приема первой дозы препарата по выраженности боли по следующей шкале: 0 баллов - боль несколько не уменьшилась, 1 балл - немного уменьшилась, 2 балла - уменьшилась, 3 балла - значительно уменьшилась, 4 балла - исчезла полностью. Боль в покое и при движении также оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, мм) до приема и через 1 час после приема первой дозы препарата.

В дальнейшем в течение 7 дней ежедневно производилась оценка следующих параметров:

1. Индекс припухлости суставов в баллах по каждому пораженному суставу (0- нет припухлости, 1 - сомнительная припухлость, 2 - явная припухлость, 3- выраженная припухлость).

2. Суставной индекс в баллах по каждому пораженному суставу [0 - нет боли, 1- слабая болезненность (пациент сообщает о болевых ощущениях), 2- болезненность (пациент морщится при пальпации), 3- сильная болезненность при пальпации (пациент стремится отстраниться от руки исследователя)].

3. Индекс гиперемии в баллах по каждому суставу (0 - нет гиперемии, 1- есть гиперемия).

4. Боль в покое и при движении, оцениваемая по ВАШ (мм).

Возраст больных в группах не различался, состав-

Таблица 1

ИСХОДНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ОЦЕНИВАЕМЫХ ИНДЕКСОВ В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ

Показатели	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=30)	p
Суставной индекс, баллы	3,1±1,4	3,5±1,4	3,0±0,6	Н.д.
Индекс припухлости, баллы	3,03±1,56	2,7±0,9	2,7±0,9	Н.д.
Индекс гиперемии, баллы	0,9±0,6	0,9±0,6	0,8±0,5	Н.д.
ВАШ в покое, мм	40,2±17,9	42,1±19,3	40,3±14,5	Н.д.
ВАШ при движении, мм	69,5±18,7	69,4±16,3	70,8±9,2	Н.д.

Примечание: медиана и интерквартильный размах числа припухших на момент осмотра суставов в группах достоверно не отличались, составив 2 [1; 3] сустава.

В исследование не включались больные, принимающие антикоагулянты, диуретики, глюкокортикоиды, колхицин. Также учитывались стандартные противопоказания для исследуемых препаратов.

Среди всех включенных в исследование пациентов семеро из 1-й группы, пятеро из 2-й и четверо из 3-й группы до включения в исследование принимали другие НПВП (диклофенак в/м, мовалис). Замена одного препарата на другой происходила в случае неэффективности используемого ранее препарата, которая расценивалась как отсутствие или недостаточный эффект на суставной синдром в течение не менее 7 дней непрерывного применения. Дозы ранее

принимавшихся препаратов не должны были превышать используемые в исследовании (индометацин ≤ 100 мг, диклофенак ≤ 150 мг, нимесулид ≤ 200 мг, мелоксикам ≤ 15 мг). Скорость наступления анальгетического эффекта препаратов оценивалась через 20, 40 мин и 1 час после приема первой дозы препарата по выраженности боли по следующей шкале: 0 баллов - боль несколько не уменьшилась, 1 балл - немного уменьшилась, 2 балла - уменьшилась, 3 балла - значительно уменьшилась, 4 балла - исчезла полностью. Боль в покое и при движении также оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, мм) до приема и через 1 час после приема первой дозы препарата. В дальнейшем в течение 7 дней ежедневно производилась оценка следующих параметров: 1. Индекс припухлости суставов в баллах по каждому пораженному суставу (0- нет припухлости, 1 - сомнительная припухлость, 2 - явная припухлость, 3- выраженная припухлость). 2. Суставной индекс в баллах по каждому пораженному суставу [0 - нет боли, 1- слабая болезненность (пациент сообщает о болевых ощущениях), 2- болезненность (пациент морщится при пальпации), 3- сильная болезненность при пальпации (пациент стремится отстраниться от руки исследователя)]. 3. Индекс гиперемии в баллах по каждому суставу (0 - нет гиперемии, 1- есть гиперемия). 4. Боль в покое и при движении, оцениваемая по ВАШ (мм). Возраст больных в группах не различался, состав-

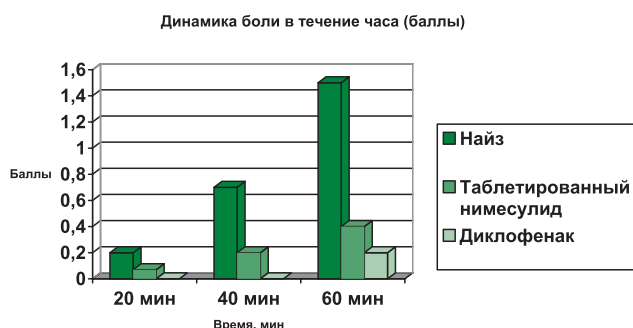
ля в среднем 49,9±8,1, 48,1±9,7 и 48,8±11,4 лет соответственно. Медиана и интерквартильный размах длительности болезни составили 7,6 [2,0; 13,0], 3,0 [2,6; 5,0] и 2,3 [0,3; 6,0] соответственно (p<0,05). Наиболее часто у пациентов всех групп встречался артрит I плюснефалангового сустава (43%, 53% и 23% соответственно), далее по частоте следовали артриты голеностопных, коленных, лучезапястных и локтевых суставов.

Компьютерная обработка результатов осуществлялась при помощи пакета статистических программ Statistica, version 6.

Результаты

На момент включения в исследование пациенты были близки по тяжести поражения суставов во всех

Рисунок 1
ДИНАМИКА БОЛИ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ЧАСА ПОСЛЕ ПРИЕМА НПВП



трех группах (табл. 1).

Динамическое наблюдение за больными в течение первого часа после приема первой дозы НПВП позволило оценить скорость наступления анальгетического эффекта, что отражено на рис. 1. Наиболее эффективным в отношении скорости и выраженности анальгетического эффекта оказался найз, так

Таблица 2
ДИНАМИКА БОЛИ ПО ВАШ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ ДО ЛЕЧЕНИЯ И ЧЕРЕЗ 1 ЧАС ПОСЛЕ ПРИЕМА НПВП

Боль по ВАШ, мм		I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=30)
В покое	До лечения	40,2±17,9	42,1±19,3	40,3±14,5
	Через час после приема препарата	28,4±14,8*	37,1±17,1	39,5±13,1
При движении	До лечения	69,5±18,7	69,4±16,3	70,8±9,2
	Через час после приема препарата	52,0±17,7*	65,4±26,8	67,4±11,9

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$)

как уже через 20 мин у пятерых, через 40 мин — у 10 пациентов уменьшилась боль в суставах, а через час 25 пациентов 1-й группы оценили эффект как хороший, при этом у пятерых из них боль уменьшилась значительно. Во 2-й группе лишь один пациент почувствовал небольшое облегчение боли через 20 мин, пятеро — через 40 мин и четверо — через час после приема первой дозы препарата. В 3 группе четверо больных указывали на какое-либо уменьшение боли только к первому часу.

Оценка боли по ВАШ подтвердила предыдущие результаты: динамика ВАШ в покое через час после приема первой таблетки найза составила $43,4 \pm 19,2$

Рисунок 2а
ДИНАМИКА БОЛИ, ОЦЕНИВАЕМАЯ ПО ВАШ В ПОКОЕ

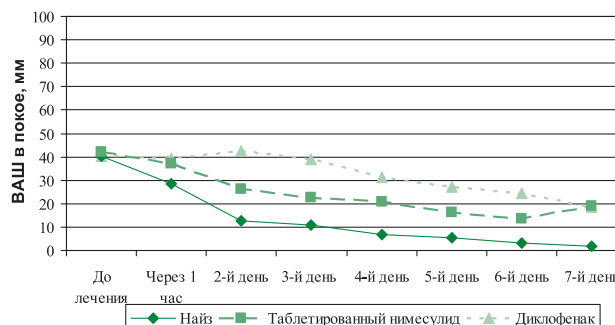
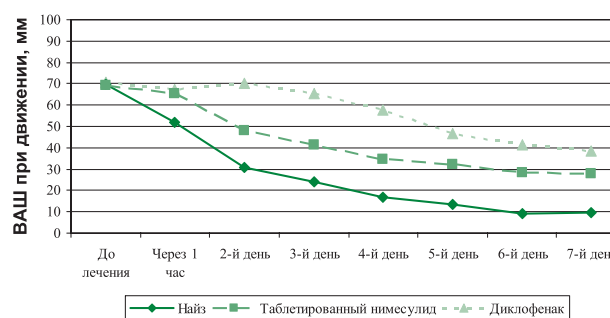


Рисунок 2б
ДИНАМИКА БОЛИ, ОЦЕНИВАЕМАЯ ПО ВАШ ПРИ ДВИЖЕНИИ



против $25,2 \pm 19,9$ мм ($p < 0,0001$) и $72 \pm 16,6$ против $41,3 \pm 22$ мм при движении ($p < 0,0001$). Эффективность другого таблетированного нимесулида и диклофенака была значительно ниже (табл. 2).

Динамическая оценка по ВАШ боли в покое и при движении пациентом в течение 7 дней приема препаратов представлена на рис. 2а и 2б.

Анализ динамики ВАШ в покое и при движении у больных выявил статистически значимые межгрупповые различия в темпах снижения болевого синдрома. Не было получено различий в оценке боли пациентами на 7-й день терапии только между 2-й и 3-й группами. В 3-й группе на протяжении всего лечения ВАШ снижалась медленнее, в среднем к 5-му дню терапии.

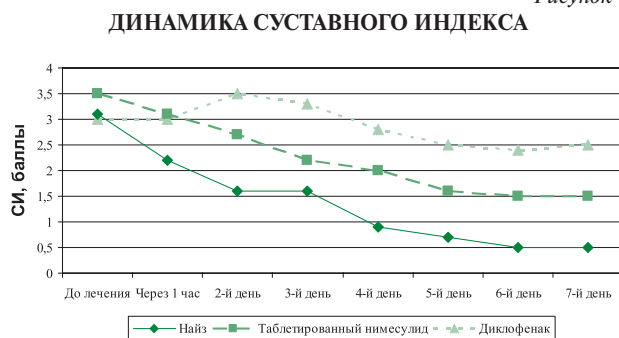
Таким образом, к концу исследования болевой синдром по ВАШ в покое у пациентов 1-й группы снизился с $40,2 \pm 17,9$ до $1,9 \pm 4,6$ мм, во 2-й группе — с $42,1 \pm 19,3$ до $18,8 \pm 23,6$ мм, в 3-й — с $40,3 \pm 14,5$ до $18,7 \pm 15,8$ мм ($p < 0,01$ между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й группами). Боль по ВАШ при движении в 1-й группе уменьшилась с $69,5 \pm 18,7$ до $9,4 \pm 10,3$ мм, во 2-й — с $69,4 \pm 16,3$ до $28,1 \pm 29,0$ мм, а в 3-й — с $70,8 \pm 9,2$ до $38,5 \pm 19,4$ мм ($p < 0,01$ между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й группами).

Оценивая результаты лечения в целом, следует подчеркнуть, что четверо пациентов 1-й группы указывали на четкий обезболивающий эффект уже в первые сутки после приема препарата, 15 — на 2-е сутки, семеро — на 3-е сутки, трое — на 5-е сутки и

всего один — на 6-е сутки терапии. Таким образом, в I группе все больные отметили анальгетический и противовоспалительный эффект найза. Во 2-й и 3-й группах по двое пациентов указали на отсутствие эффекта от терапии. Семидневный прием НПВП купировал приступ артрита у 22 больных (73%) 1-й группы, у 13 — 2-й группы (43%) и у 4 больных 3-й группы (13%).

Наиболее быстрое снижение показателей, отражающих воспалительный процесс, а именно суставного индекса (СИ) и индекса припухлости (ИП), также отмечалось в группе больных, принимавших найз (рис. 3). До лечения средние значения СИ между группами достоверно не отличались ($p > 0,05$) (табл. 1), но через 1 час после приема НПВП СИ достоверно снизился только у пациентов 1-й группы и составил $2,2 \pm 1,0$ против $3,1 \pm 1,4$ и $3,0 \pm 0,7$ во 2-й и 3-й группах ($p < 0,001$). Через семь дней терапии СИ снизился во всех группах, однако наиболее значительно — у

Рисунок 3



пациентов 1-й группы (до $0,5 \pm 0,5$ против $1,5 \pm 1,5$ и $2,5 \pm 1,8$ соответственно, $p < 0,001$). Динамика снижения СИ достоверно различалась между группами на протяжении всего лечения ($p < 0,05$).

Показатели индекса припухлости снижались медленнее во всех группах и достоверно не отличались между группами через 1 час после приема первой дозы НПВП. Различия между 1-й и 2-й и 1-й и 3-й группами проявились во 2-й день и сохранялись до конца терапии. Различия ИП между 2-й и 3-й группами больных регистрировались с 3 по 6-й дни терапии ($p < 0,01$), а к 7-му дню — нивелировались. Таким образом, ИП в 1-й группе оказался достоверно меньшим к концу исследования, чем во 2-й и 3-й группах, составляя $0,1 \pm 0,4$, $1,1 \pm 1,3$ и $1,5 \pm 0,9$ соответственно ($p < 0,05$).

Нами проводилась оценка эффективности лечения пациентами и врачом. Улучшение функционального состояния к концу 7-дневного курса терапии отмечали абсолютное большинство пациентов 1-й группы (100%), 73% пациентов 2-й группы и 83% — 3-й группы. Ухудшение состояния в виде нарастания болей в суставах в течение первого дня лечения отметили лишь один пациент, получавший диклофенак.

Переносимость препарата в 1-й группе была

хорошей у всех пациентов. Головная боль возникла у 1 пациента из 2-й группы. Боли в эпигастрии беспокоили двоих больных, получавших диклофенак.

Таким образом, сравнение клинической эффективности двух таблетированных нимесулидов и диклофенака при купировании острого приступа подагры показало преимущество найза в скорости наступления противовоспалительного и анальгетического действия при хорошей переносимости всех препаратов.

Обсуждение

В настоящее время помимо плацебо-контролируемых исследований актуально сравнение действия различных НПВП при ревматических заболеваниях.

Многими исследованиями подтверждена противовоспалительная, анальгетическая и антипиретическая активность нимесулида при широком спектре болезненных состояний человека: артриты, костно-мышечная патология, головная, зубная, отоларингологическая и онкологическая боли, гинекологические и урологические проблемы, послеоперационные состояния, инфекции дыхательного тракта, флебиты и тромбозы [5].

Неоднократно было отмечено, что НПВП, ингибируя синтез простагландинов, не приводят напрямую к анальгезии, но ингибируют гипералгический статус. Одно из исследований показало, что все НПВП вызывают уменьшение гипералгезии, однако эффект нимесулида превосходит рофекоксиб, при сравнительно одинаковой эффективности с диклофенаком и целекоксибом. При этом только у нимесулида развивается стремительный эффект уже после 15 мин приема препарата [6].

Побочные реакции нимесулида не отличаются от других НПВП, хотя желудочно-кишечная и почечная переносимость лучше. Одним из факторов, обуславливающих низкую гастротоксичность нимесулида, является его слабая кислотность (практически нейтральность). Большинство НПВП отличаются большей кислотностью, в связи с чем накапливаются в высокой концентрации внутри клеток слизистой и подслизистой оболочек желудка. Многими сравнительными исследованиями была продемонстрирована безопасность нимесулида, превосходящая другие НПВП. В частности, 24-недельное исследование при остеоартрозе выявило, что нимесулид равняется по эффективности диклофенаку, но превосходит его по безопасности [7]. В проведенном двойном слепом исследовании по эндоскопическому изучению гастротоксичности продемонстрирована низкая гастротоксичность нимесулида по сравнению с напроксеном [8].

Таким образом, показано заметное преимущество найза перед другим таблетированным нимесулидом и диклофенаком натрия при подагрическом артрите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практич. ревматол.*, 2004, 1, 5-7.
2. EULAR evidence based recommendation for the diagnosis and management of gout. W. Zhang, M. Doherty, E. Pascual-Gómez et al. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64 (suppl III), 501.
3. Маслова Е.С., Злобина Т.И., Калягин Л.М. и соавт. Найз — селективный нестероидный противовоспалительный препарат в лечении остеоартроза. *Научно-практич. ревматол.*, 2002, 1, 57-59.
4. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthr. Rheum.*, 1977, 20, 895-900.
5. Ward A., Brogden R.N. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. *Drugs*, 1988, 36 (6), 732-753.
6. Bianchi M., Brogini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: Studies in rats and humans. *Intern. J. Clin. Pract.*, 2002, (suppl 128), 11-19.
7. Huskisson E.C., Macciocchi A., Rahlfs V.W. et al: Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr. Ther. Res.*, 1999, 60, 253-265.
8. Bjarnason I., Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology*, 1999, 38 (suppl 1), 24-32.

Поступила 10.10.07

Резюме

F.M. Kudaeva, V.G. Barskova, V.A. Nasonova

Comparison of speed of anti-inflammatory and analgesic effect appearance of nimesulid and diclofenac sodium tablets in gout arthritis: a randomized study.

Objective. To assess speed of anti-inflammatory and analgesic effect appearance of nimesulid and diclofenac sodium tablets in gout arthritis.

Material and methods. 90 male pts with gout were included in an open clinical study. They were randomly assigned into three groups (30 pts in each). Group 1 pts received nimesulid tablets (Nise) 100 mg twice a day, group 2 pts — tablets of another nimesulid preparation and group 3 pts — diclofenac sodium 75 mg twice a day. Duration of treatment was 7 days.

Results. Nise significantly earlier provided anti-inflammatory and analgesic effect.

Key words: gout arthritis, nimesulid, period till effect appearance, tolerability.

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Лихорадочный синдром в практике педиатра — ревматолога: от симптома к диагнозу

Н. Н. Кузьмина, Г.Р.Мовсисян, С.О.Салугина, И.П.Никишина, Е.С.Федоров
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

*«Болезнь не может приспособливаться к знаниям врача»
Парацельс (1493-1541)*

60

Согласно современным воззрениям, лихорадка (Л.) — это неспецифическая защитно-приспособительная реакция организма, возникающая при наличии пирогенной стимуляции стереотипно по генетически обусловленным законам и выражающаяся в перестройке терморегуляции на поддержание более высокого, чем в норме, уровня теплосодержания и температуры тела [1].

Термин «лихорадка» возник в глубокой древности. Разнообразные болезни, сопровождавшиеся жаром, обозначали как «лихорадка», т.е. понятия лихорадка и лихорадочная болезнь совпадали.

На протяжении двух последних столетий происходила эволюция взглядов на причины и механизмы развития лихорадки. Научное понимание становления «лихорадки» как симптома связано с разработкой физиологических представлений о регуляции теплообмена организма человека с окружающей средой и действием определенного спектра пирогенных агентов на терморегулирующие структуры. В настоящее время постулируется следующая схема патогенеза лихорадки.

Установлено, что пирогены по своему происхождению делятся на инфекционные (липополисахариды и эндотоксины грамотрицательных бактерий, липотейновая кислота и пептидогликаны грамположительных бактерий, др. компоненты и продукты жизнедеятельности вирусов, патогенных грибов, простейших и многоклеточных паразитов) и неинфекционные (как правило, вещества белковой или липидной, реже нуклеопротеидной природы, возникающие при повреждении тканей — некрозе, распаде опухолей, аллергической реакции, гемолизе эритроцитов и т.д.). Все эти

пирогены называются первичными. Под их влиянием в организме происходит выработка веществ, обозначаемых вторичными пирогенами. Последние — это, прежде всего цитокины (вещества пептидной природы) — интерлейкин (ИЛ) -1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО) α , в меньшей степени — интерферон- γ . Следует отметить, что при различных нозологиях ведущую роль в формировании лихорадки играют разные цитокины. Например, при системной форме ювенильного хронического артрита (ЮХА) основным цитокином, определяющим формирование лихорадочной реакции, является ИЛ-6. Под влиянием вторичных пирогенов (цитокинов), вне зависимости от их вида, происходит стереотипная реакция в нейронах центра терморегуляции головного мозга (преоптическая область заднего гипоталамуса) в виде активации циклооксигеназы, что, в свою очередь, вызывает усиленное образование простагландина E_2 ($ПГЕ_2$). $ПГЕ_2$ активирует аденилатциклазу, вследствие чего увеличивается внутриклеточное содержание цАМФ — внутриклеточного мессенджера сигнала, вызывающего активацию цАМФ-зависимых протеинкиназ. Под влиянием последних образуются вторичные внутриклеточные мессенджеры, проникающие внутрь ядра и активирующие определённые гены. Под действием вышеописанных изменений обмена в холодовых нейронах снижается порог возбудимости, в результате чего нормальная температура крови воспринимается ими как пониженная, что приводит к возрастанию импульсации холодовых нейронов в адрес эффекторных нейронов заднего гипоталамуса. Эффекторные нейроны терморегуляционного центра активируют теплопродукцию (сократительный и несократительный термогенез) и снижают теплоотдачу (главным образом, за счет сужения сосудов кожи). Последние патофизиологические процессы являются тем конечным звеном, в результате которого меняется тепловой баланс организма и происходит повышение температуры тела. [1, 2, 3, 4.]

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,
ГУ Институт ревматологии РАМН
Тел.: 8-499-614-44-62

Лихорадочный синдром как интригующая, загадочная и очень сложная проблема издавна волнует умы исследователей.

Как показывает многовековой опыт, накопленный медициной, лихорадка у детей может сопровождать различную патологию, от небольшой короткой болезни до жизнеугрожающих аутоиммунных и опухолевых состояний [5]. Большинство лихорадочных заболеваний довольно быстро, т.е. в короткие сроки, диагностируется. Особое внимание педиатров и детских ревматологов привлекает пролонгированная, т.е. сохраняющаяся более длительное время и остающаяся нераспознанной Л, так называемая лихорадка неясного генеза.

Лихорадка неясного генеза (ЛНГ) является очень серьезной педиатрической проблемой. Предложено много определений ЛНГ. До настоящего времени широко используется дефиниция, представленная A.B.Dechovitz, H.L. M.L. Moffet в 1968 г.: «Лихорадка неясного генеза — это лихорадка продолжительностью более 2-х недель, в течение которых невозможно установить диагноз, даже при обследовании ребенка в условиях стационара». Согласно этой же классификации, Л продолжительностью менее 2-х недель рассматривается как пролонгированная [6].

Наряду с ЛНГ и пролонгированной Л большое значение, особенно в последние десятилетия, придается возвратной или периодической лихорадке.

Знание особенностей и механизмов лихорадочного синдрома у детей имеет принципиальное значение как для врача-педиатра первого контакта, так и для детского ревматолога, нередко с ней встречающихся.

Лихорадка и общие заболевания

Полностью сознавая клинические сложности в интерпретации Л, необходимо подчеркнуть, что ее оценка опирается на знание широкого спектра заболеваний, характеризующихся фебрильным ответом.

В медицинской литературе 2-ой половины XX и 1-й декады XXI века, представленной из различных стран мира, опубликовано достаточное количество работ, посвященных ЛНГ, касающихся как взрослого, так и детского контингентов больных.

Одной из первых публикаций, освещающих этот вопрос, была процитированная выше работа A.B.Dechovitz, H.L. M.L. Moffet 1968 г., которые описали 155 детей с пролонгированной Л, (83%) и ЛНГ (17%). Из всей группы пациентов у 45% была обнаружена инфекция, и только 6% больных имели неинфекционную природу заболевания, включая ревматическую патологию и паранеопластический процесс; у 49 % детей причина болезни не была установлена. Однако последующие серии наблюдений этих же авторов показали, что у части детей диагноз удалось верифицировать, а примерно 10% пациентов выздоровели самостоятельно [6].

Р.Н. Kazaпjan за период с 1984 по 1990 гг. наблюдал 86 пациентов с ЛНГ. Большинство установленных диагнозов в этой группе было связано также с инфекцией,

включая детей с ВИЧ и болезнью Лайма [7].

В другой группе исследований, объединяющих взрослый и детский контингенты больных, отмечено, что за период с 1968 по 1981 гг. под маской ЛНГ больше всего скрывалось инфекционных причин, в то время как с 1982 по 1989 годы преобладали новообразования и ревматические болезни.

В 1992 г. С. Maguffo с соавт. описали 180 детей с лихорадкой выше 38,4°C, продолжительностью, по крайней мере, 3 недели. Имевшиеся у пациентов симптомы и физикальные признаки были вариабельными и неспецифичными. В качестве наиболее частой причины выступали различные инфекции, в том числе, мочеполового тракта. У части больных лихорадка была расценена как лекарственная (на ампициллин). В этой серии наблюдений встречались также онкологические и ревматические заболевания [8].

Аналогичные данные представлены J. Chantada с соавт. (1994), наблюдавшими ЛНГ у 113 детей, среди которых 41 ребенок имел инфекцию, чаще всего респираторную. У 10 больных диагностированы системные заболевания соединительной ткани, васкулиты. Такое же количество больных страдали ЮРА, а у 11 имелся опухолевый процесс. У 20% детей причина ЛНГ осталась неустановленной [9].

В главе «Лихорадка неясного генеза» монографии Р. Nilsson (2006г.) приведена таблица, основанная на данных зарубежных исследователей [10,11,12,13,14,15,16] и обобщающая наблюдения над 160 детьми, у которых в основе ЛНГ лежали инфекционные причины. Они были следующими:

- Инфекционный мононуклеоз (EBV и CMV) — 30 чел.
- Системные вирусные синдромы — 20
- Инфекция мочеполового тракта — 17
- Остеомиелит — 17
- Инфекция нижних дыхательных путей — 9
- Тонзиллофарингит, перитонзиллярный абсцесс, шейный лимфаденит — 9
- Острый средний отит, синусит — 7
- Туберкулез (легочный и внелегочный) — 6
- Бактериальный менингит — 6
- Эндокардит — 5
- Кишечная инфекция (йерсениоз, сальмонеллез и др.) — 6
- Туляремия — 4
- Вирусный менингоэнцефалит — 3
- Генерализованная инфекция вирусом простого герпеса — 1
- Малярия — 1
- ВИЧ- инфекция — 1
- Бруцеллез — 1
- Бластомироз — 1

Как следует из представленных данных, наиболее частой причиной ЛНГ была вирусная инфекция, несколько реже — инфекция мочеполового тракта и остеомиелит, в убывающем порядке следовали другие инфекционные заболевания. В обобщающих исследованиях, посвященных ЛНГ у детей, L.Miller с соавт.

приводят данные о целесообразности включения в круг дифференцируемых заболеваний у детей с ЛНГ также парвовирусную инфекцию, интраспинальный абсцесс, септический артрит, мультифокальный остеомиелит и др. [17].

Большинством авторов постулируется, что Л, обусловленная инфекционным процессом, как правило, «отвечает» на антибиотики.

Проведенный в последние годы рядом исследовате-

ционные нарушения и другие патологические состояния [21,22].

Многолетний клинический опыт показывает что, структура причинных факторов ЛНГ со временем меняется. Так, если за период с 1968 по 1981 г. у взрослых и детей было больше инфекционных причин для ее объяснения, то в период с 1982 по 1989 гг. увеличилось количество пациентов с лекарственной лихорадкой, новообразованиями и ревматическими болезнями, в



лей углубленный дифференциально-диагностический поиск позволяет также констатировать, что примерно у 1/3 детей ЛНГ является результатом ранее недиагностированной инфекции, как бактериальной, так и вирусной, остеомиелита, иммунодефицита, в силу чего в дебюте лихорадочного синдрома должен быть исключен, в первую очередь, широкий спектр инфекционных заболеваний [7, 8, 9, 18].

В ряде публикаций последних десятилетий в качестве причины лихорадочного синдрома все чаще описывается туберкулезная инфекция, в силу чего в условиях современной действительности туберкулез обязательно должен быть включен в круг дифференцируемых заболеваний у каждого ребенка с пролонгированной лихорадкой. Диагноз обычно бывает поставить очень трудно, чаще всего это внелегочные поражения или милиарный процесс в легких [19,20].

В литературе также нашли отражение материалы, освещающие роль грибковой инфекции и паразитарной инвазии, проявляющиеся, в том числе Л.

В силу вышеизложенного, первым этапом верификации ЛНГ является исключение инфекционных заболеваний (схема 1).

В те же годы в литературе нашла освещение большая группа неинфекционных заболеваний, являющихся причиной ЛНГ. Это болезни соединительной ткани, ревматические заболевания, болезни кишечника, синдром Мюнхгаузена, центральные терморегуля-

силу чего диагностический поиск должен быть также направлен на исключение этих состояний.

Согласно литературным данным, примерно в 10% ЛНГ обусловлена опухолевым процессом, способным протекать под маской ревматических заболеваний и представляющим большую диагностическую сложность. Это- лейкозы, лимфомы, лимфогранулематоз, нейробластома, опухоль Вильмса, группа примитивных нейроэктодермальных опухолей, включая саркому Юинга, опухоль Аскина, а также солидные (саркомы) и метастатические поражения костей. Лихорадочный синдром при этих состояниях выявляется на различных стадиях и вызван многообразными механизмами, в первую очередь, действием цитокинов. Нередко Л, являющаяся первым симптомом онкологического заболевания может быть фебрильной, длительной, изнуряющей или эпизодической [23,24,25,26,27,28].

Врач — педиатр и ревматолог должны постоянно об этом помнить, находясь у постели лихорадящего ребенка (схема 2).

Лекарственная лихорадка реже является причиной ЛНГ, ей чаще сопутствует пролонгированный тип температурной реакции. Лихорадка лекарственного происхождения может быть вызвана как различными лекарственными препаратами (антимикробные, противовоспалительные, антинеопластические), так и вакцинацией (наиболее часто — АКДС и др.). Особенности лихорадочного синдрома при этом виде Л. является

Схема 2



отсутствие у преобладающего числа пациентов кожных проявлений, аллергии или эозинофилии. Обычно отмена «виновного» лекарственного препарата приводит к нормализации температуры тела в течение нескольких дней [29].

Лихорадка и ревматические заболевания

Следующим звеном диагностического поиска являются ревматические заболевания.

Этиология большинства ревматических заболеваний до настоящего времени не установлена, патогенез их сложен. В становлении указанной патологии участвует целый каскад патологических процессов, затрагивающих многие системы организма и сопровождающихся формированием иммунных и, как следствие, воспалительных нарушений, что проявляется возникновением широкого спектра воспалительных и иммунологических, а также аутоиммунных реакций [27].

Известно, что различные ревматические заболевания могут начинаться с изолированного симптома лихорадки, пока не появятся другие клинические проявления болезни [30,31,32,33]

Лихорадкой неясного генеза чаще всего дебютируют системный вариант ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), синдром Висслера-Фанкони, болезнь Кавасаки, реже — другие: системные васкулиты, системная красная волчанка (СКВ), ювенильный дерматомиозит, острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) и редкие ревматические заболевания. Л при ревматических заболеваниях является, как правило иммуновоспалительной и формируется с участием многих компонентов цитокинового каскада, среди которых ведущую роль играют ИЛ-6 и ИЛ-1(схема 3).

Системный ЮРА. У преобладающего большинства детей первым признаком заболевания является гектическая или интермиттирующая лихорадка. Температура достигает 39°C и выше, поднимается ежедневно или дважды в день с быстрым падением до нормы или субфебрильных цифр. Суточные колебания иногда достигают 4°C. Лихорадка может появляться в любое время дня, но чаще — утром или поздно вечером. Образцы Л могут быть отличимы от сепсиса, однако она, как правило, ознобом не сопровождается и на антибиотики не отвечает. Дети чувствуют себя плохо во время подъема температуры и относительно удов-

летворительно в ее отсутствии. Длительность лихорадочного синдрома при системном ЮРА может быть различной, иногда он затягивается на месяцы. Как уже указывалось, патогенез лихорадочного синдрома является сложным, основным цитокином, определяющим формирование лихорадки при системной форме ЮРА, является ИЛ-6.

До появления первых клинических признаков болезни генез Л рассматривается как неясный и представляет собой сложную диагностическую проблему. Так, наличие у ребенка такой лихорадочной реакции дает основание включать в круг дифференцируемых состояний большой спектр инфекционной патологии, в том числе септицемию, генерализованную вирусную инфекцию, туберкулез, паранеопластический процесс и т.д.

Появление клинических признаков ЮРА облегчает диагностический поиск. Основными из них являются:

- сыпь различной локализации, имеющая тенденцию к миграции, усиливающаяся на высоте температуры,
- лимфаденопатия,
- гепатоспленомегалия,
- артрит.

Необходимо отметить, что последовательность появления отдельных симптомов или симптомокомплекса ЮРА различная, этот период может продолжаться на протяжении нескольких месяцев. Характерным для этого заболевания являются высокие уровни лабораторных показателей воспаления (лейкоцитоз, анемия, тромбоцитоз, увеличение СОЭ, повышение СРБ и другие параметры иммунологических нарушений — появление РФ, повышение Ig G и уровней ИЛ-6 и ИЛ-1).

При развернутой картине заболевания верифицировать диагноз нетрудно [22,27,34,35,36,37,38].

Синдром Висслера — Фанкони, как правило, также дебютирует лихорадкой (100%), которая обычно стар-тует в утренние часы и не отвечает на антибиотики.

Лихорадка носит гектический или интермиттирующий характер с размахами от 1 до 4°C с максимальным пиком в ночные и утренние часы, иногда поднимается в другое время суток или остается постоянно высо-

Схема 3



кой. Может персистировать от нескольких недель до месяцев, а нередко эпизоды лихорадки рецидивируют в течение ряда лет. Лихорадочная реакция трудно отличима от наблюдаемой при сепсисе, часто сопровождается ознобами и обильным потоотделением при снижении температуры, как правило не реагирует или реагирует недостаточно и кратковременно на жаропонижающие средства, неадекватно отвечает на антибактериальную терапию. Состояние ребенка может быть тяжелым, однако у ряда детей на фоне высоких цифр температурной реакции самочувствие не страдает или отмечается лишь легкое недомогание.

Одновременно или последовательно появляются клинические признаки, сходные с системным вариантом ЮРА:

сыпь, характеризующаяся упорством, усиливающаяся на высоте лихорадки,
лимфаденопатия,
гепатоспленомегалия,
полисерозит,
артралгии.

Типичным являются высокий нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, анемия, повышенная СОЭ, реже — иммунологические нарушения. Наличие указанных проявлений формирует симптомокомплекс, характерный для синдрома Висслера-Фанкони, отличительной от системного ЮРА особенностью которого является отсутствие стойких артритов.

До появления последнего признака эти дети наблюдаются с диагнозом синдрома Висслера-Фанкони, эволюция которого далеко не однозначна. Примерно половина из них выздоравливает, другая половина обычно трансформируется в системный ЮРА, а у части пациентов выявляются неревматические заболевания, в том числе онкологические [39,40,41,42].

Болезнь Kawasaki. Начинается с упорной ремиттирующей лихорадки, продолжительностью не менее 5 дней, с пиками температуры, достигающей 39-40°C,

не всегда отвечающей на антибиотики. Без лечения Л сохраняется в среднем в течение 14 дней и более. Для диагноза болезни Kawasaki, кроме лихорадки, необходимо наличие как минимум 4 из 5 главных признаков заболевания:

- неспецифическая полиморфная сыпь на конечностях
- конъюнктивит, чаще двусторонний, негнойный
- изменения на губах и слизистых полости рта, покраснение, сухость, припухлость, кровоточивость губ, вертикальные трещины, «земляничный» язык,
- шейная лимфаденопатия, чувствительная, чаще односторонняя, острая негнойная.
- кардиоваскулярные изменения, патология коронарных артерий вплоть до аневризмы.

Характерны лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, тромбоцитоз, повышение острофазовых показателей воспаления.

Спустя 6-10 недель исчезают основные признаки болезни, однако возможны рецидивы патологического процесса [43,44,45].

Лихорадочный синдром довольно часто (85%) наблюдается в дебюте **узелкового полиартериита**, который может начинаться ремиттирующей низкой или высокой температурной реакцией различной продолжительности. У большинства детей Л в течение нескольких недель достигает 38-39°C и через несколько часов снижается до нормальных цифр, что сопровождается профузным потом и нарастающей дистрофией. Реже в дебюте этого системного васкулита пациент имеет субфебрильную температуру или немотивированные кратковременные подъемы температуры тела. Верификации диагноза способствует появление симптомокомплекса, включающего такие признаки, как:

- кожные изменения (локальный отек, мраморность, ливедо, узелковые образования по ходу сосудов);
- вовлечение нервной системы (сосудистые кризы, головная боль, рвота);

- почечный синдром, сопровождающийся артериальной гипертензией;
- артрит, артралгия, миалгия;
- абдоминальные боли (приступообразные боли в животе);
- шейная лимфаденопатия;
- спленомегалия;
- увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия.

Следует подчеркнуть, что последовательность возникновения симптомов и синдромов, варианты их сочетания бывают различными, чем и объясняется полиморфизм клинической картины заболевания и сложности диагностики узелкового полиартериита у детей [27,46,47].

Системная красная волчанка значительно реже (15 – 65%) дебютирует интермиттирующей лихорадкой нехарактерных образцов. Для острого периода болезни более типична субфебрильная или фебрильная температура неправильного типа.

Верифицировать диагноз СКВ помогает появление клинических симптомов, которые могут возникать одновременно или последовательно в различных сочетаниях:

- слабость, потеря веса,
- «бабочка», фотосенсибилизация, алопеция, ulcerация слизистых,
- артрит, полиартропатия, миопатия,
- синдром Рейно, ливедо,
- перикардит, эндокардит Либмана-Сакса,
- плеврит, пневмонит,
- хорея, полиневрит,
- гломерулонефрит, нефротический синдром
- лимфаденопатия,
- сдвиги лабораторных и особенно аутоиммунных параметров лейкопения, анемия, тромбоцитопения, положительный АНФ и антитела к ДНК и др.).

Нередко диагностический поиск оказывается длительным и сложным [27,48,49, 50,51,52].

Что касается **ювенильного дерматомиозита**, то лихорадочный синдром в дебюте заболевания может наблюдаться у 50 – 80% детей. Он характеризуется температурой неправильного типа, нередко достигающей высоких значений – 38–40°C, представляя также сложную диагностическую проблему. Помогает установить правильный диагноз одновременное или последовательное появление таких клинических признаков, как:

- усталость;
- прогрессирующая проксимальная мышечная слабость, боль или чувствительность мышц,
- дисфагия, дисфония,
- классическая сыпь в виде гелиотропной эритемы, периорбитальные «очки», высыпания над м/ф суставами кистей (синдром Готтрона),
- лимфаденопатия, преимущественно шейной локализации,

- артрит или артралгии,
- гепатоспленомегалия,
- подкожные кальцификаты,
- повышение концентрации мышечных ферментов (КФК, ЛДГ), увеличение СОЭ [27, 54, 55, 56, 57].

Значительно реже в круг дифференцируемых заболеваний при оценке ЛНГ включается **саркоидоз**, который является редкой патологией у детей и встречается преимущественно в отдельных географических регионах. Клинические проявления, имитирующие нередко ревматический синдромы, характеризуются лихорадочной продолжительностью более 2-х недель, слабостью, болями в ногах, потерей веса, нарастающей СОЭ, анемизацией, повышением уровня иммуноглобулинов, отрицательными АНФ и РФ [58].

С помощью МРТ у 3-х детей с ЛНГ были выявлены мультифокальные узелковые изменения в костном мозге, при биопсии обнаружена эпителиоидная гранулема, что позволило подтвердить диагноз саркоидоза и этим объяснить причину лихорадочной реакции [59].

Нечасто в педиатрической практике наблюдается **Sweet-синдром** – острый фебрильный дерматоз, сопровождающийся пиками лихорадки и проявляющийся периваскулитом, сыпью, «эритематозными пятнами с изъязвлениями» или узелками на конечностях, реже туловище; артритом, мышечно-скелетными болями, которые могут быть обусловлены мультифокальным остеомиелитом; нейтрофильным лейкоцитозом. Этот синдром протекает под маской ревматического заболевания. [60]

Резкое снижение заболеваемости ОРЛ, а также значительное изменение в благоприятную сторону ее клинического облика (кардит, артрит, хорея), практическое исчезновение аннулярной сыпи и ревматических узелков привело к тому, что эта патология в условиях современной действительности все реже включается в круг дифференцируемых состояний при уточнении причин ЛНГ или пролонгированной лихорадки [61].

В то же время в этот круг должна включаться **болезнь Лайма** – заболевание, вызываемое спирохетой *Borrelia burgdorferi* и передающееся через укусы иксодовых клещей, основным проявлением которой является характерный кожный элемент – мигрирующая эритема, развивающаяся в дебюте болезни на месте присасывания клеща. Заболевание, однако, может протекать и без этого характерного признака. Подозрительным на болезнь Лайма является появление у ребенка подъема температуры в теплое время года после отдыха в сельской местности, посещения лесных массивов. В этом случае необходимо уточнить факт присасывания клеща в течение последних 30 дней, а затем провести серологическую диагностику боррелиоза [62,63,64].

Кроме того, на эндемичных территориях (к которым относятся Дальний Восток, Сибирь, Северо-Запад и ряд др. регионов России) не следует забывать и о возможности заражения клещевым энцефалитом, возбудитель которого также передается через укусы

иксодовых клещей и для которого характерна лихорадка, в ряде случаев оказывающаяся ведущим проявлением болезни [65].

Диагностический ряд для детей с длительной лихорадкой следует дополнить синдромом Мюнхгаузена, при котором ребенок, обычно 10-14 лет, длительно симулирует наличие у себя гипертермии для решения каких-то своих проблем, провоцируя врачей на многочисленные ненужные исследования [66].

В литературе представлена также определенная группа больных детей, лихорадочный синдром у которых разрешается самостоятельно («псевдолихорадка»).

Как уже указывалось, наряду с ЛНГ и пролонгированной лихорадкой не меньшее значение для педиатра-ревматолога имеет возвратная или рецидивирующая лихорадка, сопровождающая ряд **аутовоспалительных** синдромов, т.н. редких ревматических болезней.

Так же как при ЛНГ, при наличии возвратной лихорадки необходимо помнить, в первую очередь, о большой группе инфекционных заболеваний, сопровождающихся именно этим типом лихорадочных реакций, вызываемых рядом агентов: *Borrelia recurrentis*, *Rickettsia prowazekii*, *Entamoeba histolytica*, *Hepatitis B virus*, *Plasmodium malariae*, *Herpes simplex virus*, *Epstein-Barr virus* и др.). Все эти заболевания имеют характерные клинические признаки и лабораторные маркеры, позволяющие проводить дифференциальную диагностику и способствующие их своевременному распознаванию, в силу чего они должны быть исключены при проведении диагностического поиска [67,68,69,70,71,72]. После этого в круг дифференцируемых состояний включается группа редких ревматических заболеваний, которые сопровождаются рецидивирующей возвратной лихорадкой и имеют свой клинический облик.

Возвратная лихорадка и редкие ревматические болезни.

В 1948 г. Н.А. Raiman [73] ввел термин «периодическая болезнь», объединяющий гетерогенную группу заболеваний неизвестной причины, характеризующихся короткими эпизодами болезни, которые регулярно повторяются в течение ряда лет с альтернативными нормальными промежутками. Прототипом этих заболеваний были объединенные в конце 1990 г. 4 вида наследственной периодической лихорадки — семейная средиземноморская лихорадка, гиперглобулинемия D с периодическим лихорадочным синдромом, TRAPS (tumour necrosis factor receptor associated periodic fever syndrome) и Muckle-Wells синдром.

Согласно большинству исследователей последних десятилетий, в основе формирования этих заболеваний лежат системные аутовоспалительные нарушения и наследственные факторы, проявляющиеся признаками острого воспаления и высоким уровнем сыровоточного протеина и протекающие без заметных аутоиммунных реакций.

К настоящему времени количество болезней, клас-

сифицируемых как системные аутовоспалительные нарушения, возросло. В 1999г. сформулирована концепция аутовоспалительных болезней, характеризующихся эпизодами непровоцируемых воспалительных реакций, что в контрасте с аутоиммунными болезнями не сопровождается высокими титрами аутоантител или повышенным количеством антигенспецифических Т-клеток традиционно определяемыми при последних (схема 4).

Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) аутосомно-рецессивное заболевание, как правило, дебютирующее в детском возрасте, встречающееся в отдельных этнических группах. Ген predispositionности к указанному заболеванию в настоящее время картирован, он расположен на коротком плече 16 пары хромосом и обозначается как MEFV. Этот ген кодирует структуру белка пирина (маренострина), функция которого окончательно не установлена. Указанный ген преимущественно экспрессируется в клетках миелоидного ряда, его экспрессия повышается в процессе дифференцировки этих клеток. Заболевание характеризуется остро возникающими приступами фебрильной температуры (95% пациентов), которая обычно начинается внезапно, продолжается от 12 до 72 часов и медленно снижается. Лихорадка носит рецидивирующий характер, интервалы между приступами различные. Большинство пациентов имеют арабское, армянское, еврейское, турецкое происхождение. Способствует постановке правильного диагноза сочетание следующих симптомов, появление которых, являющихся ключом к верификации диагноза, может быть одновременным или последовательным:

- абдоминальные боли,
- плевроперикардальные боли (30-40%),
- артрит (преимущественно моноартрит со значительным выпотом в коленных, голеностопных и лучезапястных суставах-75% больных), реже-мигрирующие артралгии, изредка возможен пролонгированный хронический и даже эрозивный артрит,
- кожная эритема над суставами (7-40%),
- спленомегалия,
- амилоидоз А-А типа,
- благоприятный ответ на колхицин,
- периодическая болезнь у родственников первой степени родства [74,75,76].

Подтверждению диагноза может способствовать определение молекулярно-генетическими методами специфических мутаций гена MEFV, прежде всего наиболее частых — M694V (20-67% пациентов с системной средиземноморской лихорадкой) и V726A (7-35%).

Семейный синдром периодической лихорадки, ассоциированный с мутацией рецептора для фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor —TNF), также

называемый **TRAPS** синдромом (аббревиатура от **T**umor **n**ecrosis **f**actor **r**eceptor **s**uperfamily **1A**-**A**ssociated **P**eriodic **S**yndrome), является аутосомно-доминантным заболеванием, которое может быть исключительно при отсутствии семейного анамнеза. Заболевание обусловлено мутациями гена рецептора I типа (55 кДа) для фактора некроза опухоли (ФНО), что приводит к снижению слущивания данного цитокина с клеточных мембран и, как следствие, уменьшению его сывороточного уровня. Указанное явление приводит к пролонгированию времени передачи сигнала ФНО внутрь клетки. ФНО, как известно, является одним из основных провоспалительных цитокинов, чем и объясняется развивающаяся при данной болезни симптоматика. Уровни поликлональных иммуноглобулинов, особенно IgA, могут быть повышены, IgD также имеет тенденцию к повышению, но редко превышает 100 мг/л. Низкий уровень сывороточного ppФНО1 является диагностическим признаком. Синдром рассматривается как аутовоспалительное заболевание.

Впервые аналогичные случаи периодической лихорадки были описаны в североевропейских семьях в 1982 г. Лихорадочные эпизоды большой длительности, наблюдающиеся при этом заболевании, носят интермиттирующий, рецидивирующий характер и сопровождаются следующим комплексом признаков:

- артриты,
- миалгии,
- афтозный стоматит,
- абдоминальные боли,
- сыпь,
- конъюнктивит,
- односторонний периорбитальный отек.

Характерны типичные воспалительные лабораторные отклонения в анализах крови.

Затрудняют диагностику недостаточное знание педиатрами этой патологии. Как показывают публикации последних лет, этот синдром также должен включаться в круг дифференцируемых заболеваний

при наличии у ребенка рецидивирующей лихорадки [74, 77].

Синдром гипер-IgD (возвратная лихорадка с повышением IgD) - аутосомно-рецессивное заболевание, преимущественно поражающее жителей Западной Европы, особенно Германии и Франции. Заболевание связано с наличием определенных мутантных аллелей гена мевалонат-киназы, расположенном на длинном плече 12 пары хромосом. Мевалонат-киназа является ферментом цепочки биосинтеза холестерина. Большинство пациентов являются гетерозиготными по мутантному гену. Наличие мутации приводит к снижению активности фермента на 5-15%. В силу этого пациенты с гипер-IgD синдромом характеризуются снижением уровней сывороточного холестерина, а во время фебрильных приступов у них в моче может обнаруживаться мевалоновая кислота (промежуточный продукт биосинтеза холестерина). Таким образом, дефект мевалонат-киназы приводит к фебрильным эпизодам, на сегодняшний день не ясно. Наиболее частой мутацией, обнаруживаемой у 75% пациентов, является V377I, ее определение молекулярно-генетическими методами может способствовать постановке диагноза.

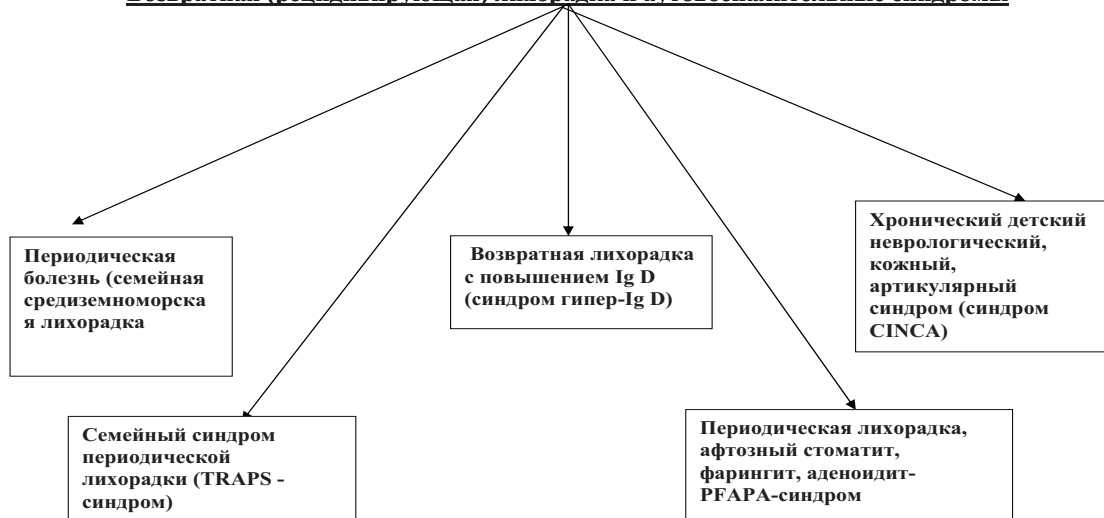
Клиническая симптоматика этого синдрома, описанная в 1984 г. у 8 детей [78], обычно проявляется в раннем детском возрасте. Типичен следующий симптомокомплекс:

высокая рецидивирующая лихорадка, стартует внезапно, сопровождается ознобом, достигает 40°C в течение нескольких часов и остается повышенной от 3 до 7 дней. Интервалы между приступами различные, уменьшаются со временем. Возможные триггерные факторы - вакцинация, вирусная инфекция, применение иммуноглобулина и др. Одновременно или в различной последовательности появляются:

- шейная лимфаденопатия,
- абдоминальные нарушения: рвота, диарея, боль

Схема 4

Возвратная (рецидивирующая) лихорадка и аутовоспалительные синдромы



- в животе,
- сыпь — пятнисто-папулезная, уртикарная,
- артралгии, артрит (не деструктивный), спленомегалия,
- высокий IgD (> 100 μ g/ml в двух определениях в течение 1 мес.), при этом уровень IgD не коррелирует с интенсивностью клинических проявлений,
- повышение уровня Ig A (>2,6 г/л) ,
- увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, нарастание острофазовых показателей.

IgM, IgG — в пределах нормальных значений, иногда отмечается небольшое повышение IgA. У пациентов с подозрением на гипер-IgD необходимо определять уровни IgD и IgA в крови. Повышение уровней обоих иммуноглобулинов в сочетании с фебрильными эпизодами подтверждает диагноз. Между приступами острофазовые показатели нормальные [74,78,80]. Вторичный амилоидоз не наблюдается. Терапевтическая тактика не разработана. Отдельные авторы использовали глюкокортикоиды, этанерцепт с хорошим результатом. [74,78,79,81, 82].

PFAPA синдром —periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, шейный аденит). Болезнь также называют синдром Маршалла (G.S.Marshall), который впервые в 1987г. описал состояние, характеризующееся следующим симптомокомплексом:

гектическая лихорадка с ознобом и подъемом температуры до 40°, дебютирующая до 5-летнего возраста, характеризующаяся рецидивирующими приступами, цикличность которых колеблется от 2-х до 12 недель, которая может продолжаться годами. Длительность фебрильной лихорадки (до 39-40°C) составляет приблизительно 5 дней, снижается обычно спонтанно. Типичны для этого синдрома:

- афтозный стоматит,
- фарингит,
- аденоидит,
- шейный лимфаденит,
- головная боль,
- абдоминальные боли, сопровождающиеся рвотой,
- артралгии,
- увеличение СОЭ, лейкоцитоз,
- асимптомные интервалы между эпизодами.

В межприступный период дети чувствуют себя абсолютно здоровыми. Их рост и развитие не нарушаются [83, 84, 85].

Довольно редкой патологией у детей является **NOMID** синдром, или синдром **CINCA** (Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular), который в настоящее время также рассматривается как аутовоспалительное заболевание сопровождаемое лихорадочной реакцией. В данный симптомокомплекс включаются:

- лихорадка, чаще возвратная,
- ранний возраст начала болезни (neonatal onset),

- малый вес при рождении, в дальнейшем — задержка физического развития,
- персистирующая уртикарная сыпь,
- симметричная артропатия преимущественно крупных суставов,
- поражение глаз (передний и задний увеит),
- воспалительные сдвиги лабораторных показателей (анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ) (схема 4).

Совокупность представленных клинико-лабораторных проявлений заболевания позволяют поставить этот диагноз [86,87,88].

Как показывают приведенные литературные данные, концепция диагностического поиска при наличии лихорадочного синдрома у ребенка очень сложная. Полностью учитывая клинические трудности в интерпретации ЛНГ, ключом к диагнозу следует считать мультидисциплинарный подход, исключающий широкий спектр разнообразных состояний в дебюте заболевания, на чем и основана верификация диагноза. В последние годы опубликованы диагностические алгоритмы для распознавания ЛНГ у взрослых больных [89, 90].

Принципиальная структура программ-алгоритмов для взрослых и детей является однотипной и основывается на исключении различных состояний, которые могут сопровождаться лихорадочным синдромом.

Сформированный нами диагностический алгоритм для распознавания ЛНГ у детей предусматривает исключение:

- бактериальной инфекции (септицемия, инфекционный эндокардит, острый средний отит, инфекция мочеполового тракта, абсцесс брюшной полости, остеомиелит, другие бактериальные инфекции), которые на протяжении длительного времени, могут не сопровождаться никакой клинической симптоматикой;
- генерализованной кишечной инфекции (иерсениозная, сальмонеллезная, бруцеллезная, тифозная и др.);
- большого спектра системных вирусных заболеваний (энтеровирус, вирус гепатита В, парвовирус В19, вирус иммунодефицита человека и др.);
- туберкулезной инфекции, как легочной, так и внелегочной локализации;
- грибковой инфекции (кандидоз, фузариоз, актиномикоз и др.);
- паразитарных заболеваний (малярия, токсоплазмоз, наличие других паразитов);
- лекарственной лихорадки на различные медикаменты (антимикробные, противовоспалительные и др.);
- онкологического процесса (гематологические заболевания, солидные опухоли и др.);
- ревматических заболеваний;
- аутовоспалительных синдромов.

Для исключения указанных состояний, уточнения причин ЛНГ и верификации диагноза должно быть выполнено глубокое клиническое и комплексное дополнительное обследование ребенка. Диагностический поиск включает:

- подробный семейный анамнез с обращением внимания на его отягощенность;
- сведения о выполнении календаря прививок у ребенка, результат реакции Манту (срок ее выполнения в последний раз);
- историю развития настоящего заболевания (подробно);
- предшествующие ему факторы: респираторные инфекции, вакцинация ,прием лекарственных препаратов, укусы клеща и т.д.;
- учет места жительства и его эпидемическое окружение ребенка (в том числе поездки в области с другими климатическими условиями);
- обращение внимания на наличие в семье и ближайшем окружении животных;
- оценку общего состояния пациента;
- определение образца лихорадки (гектическая, интермиттирующая, постоянная, возвратная);
- оценку жалоб ребенка и его родителей (слабость, боли в мышцах, суставах, наличие изменений со стороны кожных покровов и слизистых оболочек и т.д.);
- определение органного статуса (состояние органов движения, легких, сердца, органов желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, неврологическая симптоматика);
- оценка системных проявлений заболевания (наличие сыпи, лимфаденопатия, полисерозит, гепатомегалия);
- определение тенденции динамики клинических проявлений заболевания.

Дополнительные методы обследования включают:

- лабораторные, с обязательным микробиологическим исследованием крови и других биологических сред (моча, синовиальная жидкость, при необходимости — спинномозговая жидкость, по показаниям кал на предмет обнаружения инфекционного агента (при подозрении на инфекционный процесс). В настоящее время кроме классических микробиологических методов (посевы биоматериалов), в практику всё шире входит определение генетического материала патогенов в крови и др. биологических жидкостях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Достоинством ПЦР являются высокая чувствительность и специфичность (при условии правильного забора и обработки биоматериала),

а также быстрота выполнения, что позволяет использовать методы на основе ПЦР для экспресс-диагностики. Для многих бактериальных инфекций (в т.ч. болезнь Лайма) сохранили своё значение серологические методы диагностики (определение антител к возбудителям);

- серологическое исследование при подозрении на вирусные и микробные инфекции.
- прокальцитонинотест — относительно новый метод, позволяющий дифференцировать серьёзную бактериальную инфекцию с системным воспалительным ответом от вирусного заболевания, ревматической патологии, туберкулёза. Из ревматических болезней детского возраста повышение уровня прокальцитонина отмечается только при болезни Kawasaki.
- оценку общих анализов крови и мочи;
- глубокое биохимическое обследование с обязательным определением печеночных ферментов и других показателей;
- тщательное иммунологическое обследование с определением СРБ, ревматологических тестов (РФ, АНФ, содержание иммуноглобулинов А, М, G, D криопреципитинов, а также различного спектра аутоантител (анти-ДНК и др.);
- туберкулиновый кожный тест;
- обязательное тестирование на ВИЧ инфекцию, гепатиты А, В и С, сифилис;
- функциональное обследование сердца (ЭКГ, ЭХО-КГ);
- лучевые методы (рентгенография, ультразвукография, КТ, МРТ, сцинтиграфия и др.);
- по показаниям — пункция костного мозга, биопсия печени, почек и т.д.;

Необходимо подчеркнуть, что перечень и характер необходимых исследований определяется в каждом конкретном случае в зависимости от предполагаемого диагноза.

Оценка клинического статуса ребенка и интерпретация результатов такого широкого комплексного обследования (как правило, стационарного) позволяет исключить многие заболевания и сформулировать диагностическую гипотезу, которая при появлении и манифестации более характерных клинических симптомов поможет верифицировать диагноз окончательно.

Обобщая все вышеизложенное, можно констатировать, что нелегкий тернистый путь от симптома лихорадки к нозологическому диагнозу проходит порой педиатр и детский ревматолог до достижения заветной цели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология. Учебник для ВУЗов т.1 М., ГЭОТАР, 2003
2. Лоурин М. Лихорадка у детей. М., Медицина, 1981
3. Rooney M., David J., Symons J. et al. Inflammatory cytokine response in juvenile chronic arthritis. *British J. Rheum.*, 1995, 43, 454-460
4. De Benedetti F., Ravelli A., Martini A. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1997, 9, 428-433
5. Miller M.L. Szer J, Voget R. et al. Fever of unknown origin. *Pediatr. Clin. North Am.*, 1995, 42, 999-1015
6. Dechovitz A.B., Moffet H.L. Classification of acute febrile illnesses in childhood. *Clin. Pediatr.*, 1968, 7: 649-653
7. Kazavjan P.H. Fever of unknown origin Review et 86 patients treated in community hospitals. *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 15, 986-973
8. Marrufo J.D., Valencia Mayoral P., Feria Kaiser et al. Fever of unknown origin. Presentation of 180 cases. *Jaceta Med. Mexico*, 1992, 128, 379- 385
9. Chantada J., Gasak S., Plata J.D. et al. Children with fever of unknown origin in Argentina. An analysis of 113 cases. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994, 13, 260-263
10. Brewis E.J. Undiagnosed fever. *Br. Med. J.*, 1965, 107, 9
11. Mc Clung J.H. Prolonged fever of unknown origin in children. *Am. J. Dis. Child.*, 1972, 124-544
12. Prizzo P.A., Lovejoy F.H., Smigth D.H. Prolonged fever in children. Review of 100 cases. *Pediatrics*, 1975, 5, 468
13. Feigin R.D., Shearer W.T., Fever of unknown origin in children. *Curr. Probl. Pediatr.*, 1976, 6, 3-63
14. Lohr J.A., Hendley J.O. Prolonged fever of unknown origin. A record of experience with 54 childhood patients. *Clin. Pediatr.*, 1977, 16, 768
15. De Kleijn E.M., van Leir H.J, van der Meer J.W. et al. Fever of unknown origin (FUO) I; a prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine*, 1997, 76, 392-400
16. Jacobs R.F., Schutz J.E. *Barthionela henselae* as a cause prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26,80
17. Miller M.L, Siosson B.A., Tacker L.B. et al. Prolonged fever of unknown origin in children. Patterns of presentation and outcome. *J. Pediatr.*, 1996, 129, 419-423
18. Barbado F. J., Vazgwez J.J., Pena J.M. et al. Pyrexia of diseases in two consecutive series. *Postgraduate Med. J.* 1992, 68, 884- 887
19. Inselman L. S, Tuberculosis in Children: An unsettling forecast. *Contemp. Pediatr.*, 1990, 110
20. Vallejo Y.G., Own L.T., Starke Y.R et al. Clinical features, diagnosis and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics*, 1994, 94,1
21. Meadow R. Management of Munchausen syndrome by proxy. *Arch. Dis.Child.*, 1985, 60, 385
22. Miller L.S, Siosson B.A., Tacker L.B. et al "Prolonged fevers of unknown origin in children". Patterns of presentation and outcome" *J.Pediatr.*, 1996, 129, 419-423
23. Hayari A. Mahoney D. H., Fernbach D.Y. et al. Role of bone marrow examination in the Child with prognosis fever, *J. Pediatr.*, 1990, 116, 919-920
24. Pollok B.H. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J. Pediatr.*, 1991, 119, 725-732
25. Cabral D.A., Tucher L.B. Malignancies in children who initially present with rheumatic complains. *J. Pediatr.*, 1999, 134, 53-57
26. Nikishina I.P., Kuzmina N.N. Mistake of and obstacles to recognition of neoplastic and hematological disorders mimicking juvenile chronic arthritis. VII Europ. *Pediatr. Rheumatol.Congress*, 23-27 September 2000, Abstr. 9.16. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 9, p.738
27. Cassidy J.T., Petty R.E. Textbook of Pediatric Rheumatology. 2001
28. Wood M., Abinum M., Foster H. Pyrexia of unknown origin. *Arch. Dis. Child. Pract.*, 2004, 89, 63-69
29. Mackowiak P.A. Le Maestee C F. Drug fever. A critical appraisal of conventional concepts. *Annal. Intern. Med.*, 1987, 106, 728
30. Weinberger A, Kesler A., Zpinkhas Y. Fever in various rheumatic diseases. *Clinical Rheumatol.*, 1985, 4(3), 258-266
31. Cervera R. Systemic lupus erythematosus : clinical and immunologic patterns of disease expression in cohort of 1000 patients. *Medicine*, 1993, 72(2), 113-124
32. Carsons S.E. Fever in Rheumatic and autoimmune diseases. *Infec. Dis. Clin. N.F.*, 1996, 10(1), 67-84
33. Dillon M.J. Childhood vasculitis. *Lupus*, 1998, 7, 259-265
34. Mc.Minn F.Y., Bywaters E.G. Differences between the fever of Still's disease and that of rheumatic fever. *Ann. Rheum. Dis.*, 1959, 18, 293
35. Bywaters F.G. Diagnostic criteria for Still's disease (juvenile RA). In Bennet P.H., Wood PHN (eds): *Population Studies of the Rheumatic Diseases. Excerpta Medica, Amsterdam*, 1968, 235
36. Шахбазян И.Е. Сустановно-висцеральная форма ревматоидного артрита у детей и ее эволюция. Автор. дисс. д.м.н., М., 1979
37. Яковлева А.А. Руководство по детской артрологии. Медицина, Л. 1987.

38. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология, патогенез, клиника, диагностические и лечебные алгоритмы. Вече, М., 2007
39. Шахбазян И.Е. Ювенильный ревматоидный артрит. Детские болезни. Справочник, М., 1997, 108-124
40. Шахбазян И.Е. Детская ревматология. Рук. для врачей, 2002, 271-309
41. Шайков А.В. Субсепсис Висслера-Фанкони. Конспект практического врача. Мед. газ., 1988, вып.(216), 43, 3
42. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Первичный (идиопатический) синдром Висслера-Фанкони у детей. Научно-практич. ревматол., 2005, 3, 110-116
43. Kawasaki T. Febrile oculo-oro-cutaneous-acrodesquamation syndrome with or without acute non-supportive; clinical observations of 50 cases. Jpn.j.Allerg. 1967, 116, 178-222
44. Newburger S.W., Takahahi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, Treatment and Long-Term Management of Kawasaki Disease in the Young, American Heart Association. Circulation, 2004, 110, 2747-2771
45. Лыскина Г.А. Слизисто-кожный лимфонулярный синдром. Детская ревматология. Рук. для врачей под ред. А.А.Баранова, 2002, 274-250
46. Исаева Л.А., Лыскина Г.А. Узелковый периартериит у детей. М. Медицина, 1984, 191с
47. Лыскина Г.А. Системные васкулиты у детей: клиника, диагностика, лечение. Автор. дисс. д.м.н. М. 1994
48. Buoncompagni A. Childhood systemic lupus erythematosus : a review of 30 cases. Clinical Experiment. Rheumatol., 1991, 9, 425-430
49. Emery H. Clinical aspect of systemic lupus erythematosus in childhood " Pediatr, Clin. North., Am., 1986, 33, 1177
50. Lee L.A., Weston W.L., Lupus erythematosus in children. Dermatol. Clin. 1986, 4, 151
51. Lehman T.Y.A., Me Gurdy D.K., Bernsteien B.N. et al. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. Pediatrics., 1989, 83, 233
52. Исаева Л.А., Подчерняева Н.С. Эволюция и современные особенности клиники и течения системной красной волчанки у детей. Педиатр. 1989, 4, 18-2
53. Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка у детей: клинические варианты, особенности эндокринного статуса, лечение и прогноз. Автор. дисс. д.м.н. М., 1999
54. Исаева Л.А., Жвания М.А. Дерматомиозит у детей М. Медиц. 1978
55. Жвания М.А. Состояние опорно-двигательного аппарата при диффузных болезнях соединительной ткани у детей Автор. дисс. д.м.н. М.1986, 24с.
56. Pachman L.M. Pathophysiology and disease expression. Pediatric. Clin. North Am., 1995, 42, 1071-1098
57. Shehta R. Juvenile dermatomyositis: clinical profile and disease course in 25 patients. Clin. Exp. Rheumatol. 1999, 17, 115-118
58. Самцов А.В. Илькович М.М., Потемкаев Н.С. Саркоидоз. Спб. 2001
59. Gedalia A., Shetty A.K, Ward K.J. et al. Role of MRL in diagnosis of childhood sarcoidosis with fever of unknown origin J, Pediatr.Orthop. 1997, 17, 460-462
60. Адаскевич В.П., Медеянец О.Д. Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные. Н.Новгород НГМА, 2001, с.224-226
61. Кузьмина Н.Н. Острая ревматическая лихорадка. Рук. Детская ревматология. Под ред. А.А.Баранова и Л.К.Баженовой. М. Медицина. 2002, 31-64
62. Gerber M.A., Shapiro E.D, Diagnosis of Lyme disease in children sJ. Pediatr. 1992, 121, 157-162
63. Feder H.M., Gerber M.A, Krause P.Y. Early Lyme disease. A flu-like illness without erythema migrans. Pediatr. 1993, 91, 456-459
64. Фёдоров Е.С. Клинико-серологическая характеристика болезни Лайма у детей. Автореферат дисс. дисс. к.м.н., М. 2002
65. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. Новосибирск, 2001, 115-118, 163-166
66. Meadow R. Management of unchausen syndrome by proxy Arch. Dis.Child. 1985, 60, 385
67. Akpede G.O., Albion P.O., Sykes R.M Acute fevers of unknown origin in young children in the Tropic. J.Pediatr., 1993, 122, 79-81
68. Malatack J. Jaffe R. Granulomatous hepatitis in three children due to cat-scratch disease with out peripheral adenopathy . An unrecognized cause of fever of unknown origin. Am. J. Dis. Child, 1993, 147: 949
69. Nocton G.G. Miller L.C., Tucker L.B. Human parvovirus B 19- associated arthritis in children". J. Pediatr., 1993, 122, 186-190
70. Emanuel B., Aronson., Shutman S. Malaria in children in Chicago. J. Pediatrics 1993, 92, 83-85
71. Piedimonte G. et al. Mediastinal lymphadenopathy caused by Micobacterium avium-intracellulare complex in a child with normal immunity. Pediatr. Pulmonol. 1997, 24, 287-291
72. Arisoy E.S. et al. Hepatosplenic cat scratch disease in children. Selection clinical features and treatment. Clin. Infect. Dis. 1999, 28, 778-784
73. Reinman H.A. Periodic disease. A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA , 1948, 136, 239-244
74. Drenth Y. P. Hereditary periodic fever. N. Engl. J. Med., 2001, 345, 1748-1757
75. Gedalia A., Adar A., Gordischer R. Familian Mediterranean fever in children J. Rheumatol., 1992, 35 (suppl.), 157-162
76. Samuels J., Aksentijevich Y., Torosyan J. Familial Mediterranean fever et the millennium : Clinical

- spectrum, ancient mutations and a survey of 100 american referrals to the National institutes of Health. *Medicine*, 1998, 77, 268-297
77. Mc Dermott M.F. Aksemitievich J., Galon Y. et al. Germiline mutations in extracellular domans of the 55 kDa TNF receptor TNFR1 define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*, 1999, 97, 133-144
 78. Van der Meer J.W., Vossen J.M., Radl J. et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984, 1, 1087-1090
 79. Houten S.M., Kuis W., Duran Met al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hiperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nature Genet.* 1999, 22, 175-177
 80. Martini A., Cecherini G. et al. Reccurent reactive arthritis as unusual presentation of HIDS (hyper-Ig D-syndrome) 14th European Paediatric Rheumatology Congress. Sept. 5-7. 2007 Istanbul, Turkey. *Abstr. Book*, p.267
 81. Simon A. Gusset L., Vincent M.F. et al. Molecular analysis of the mevalonate kinase gene in cohort of patients with the hyper- IgG and periodic fever syndrome Its application as a diagnostic too". *Ann. Int. Med.* 2001, 135, 338-343
 82. Takada K. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with hiperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum.* 2003, 48, 2645- 51
 83. Marshall G.S., Edwards K.M., Butter Y. et al. Syndromes of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis *J. Pediatr.*, 1987, 110:43
 84. Bartucchi M.R., Piero Nicolai. Marshall's syndrome or PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, cervical adenitis), syndrome. *Orphanet encyclopedia*, January, 2004
 85. Кузьмина Н.Н., Мовсисян Г.Р. PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis — периодическая лихорадка, афтозный стоматит, шейный аденит) или синдром Маршалла у детей. *Научно-практ. ревматология*, 2005, 5, 80-83
 86. Prieur A.M., Griscelli C. A chronic, infantile, neurological cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analyzed in 30 patients. *Scand.J.Rheumatol.* 1987, 66, 57
 87. Hittenlocher A. Neonatal onset multisystem inflammatory disease *J Rheumatol.* 1995, 22, 1171
 88. Dollfus H., Hafner R. Chronic infantile neurological and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Arch.Ophthalmol.* 2000, 118, 1396
 89. Де Клейн Э.М., Ванденбург Я. П., Ван дер Меер Й.В.М. Лихорадка неизвестного происхождения. Перспективное кооперативное исследование 167 больных с Л 167 больных с ЛНП с использованием фиксированных эпидемиологических критериев для включения в исследования. *Международ. Мед. журнал.* 1998, 5, 495-403
 90. Насонов Е.Л. Лихорадка неясного генеза. *Consilium Medicum*, 2001, 9, 404-407

Поступила 20.10.07

РЕВМООРТОПЕДИЯ

Эффективность реинфузии дренажной крови в раннем послеоперационном периоде после первичного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у больных ревматоидным артритом

Н.Б.Щеколова, Е.П.Кошурникова*, Е.В.Рожнев**, М.Д.Зубова*, Е.В.Аршин*
Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера*
Областная клиническая больница МСЧ № 9 им. М.А. Тверье, г. Пермь

Резюме

Цель. Изучить эффект реинфузии дренажной крови в раннем послеоперационном периоде (РПП) первичного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Первичное ТЭТС выполнено у 51 больного РА с поражением тазобедренных суставов (жен.- 49 чел. муж. — 2 чел.) в возрасте от 26 до 68 лет. Типичных ТЭТС эндопротезами «Эндосистемы и имплантаты (ЭСИ)» выполнено 42, ТЭТС эндопротезами швейцарской фирмы «Mathys»- 21. Больные разделены на 2 группы. В РПП I-й группе (n=26) с целью восполнения кровопотери применяли стандартную инфузионно-трансфузионную терапию с использованием донорских компонентов крови, II-й (n=25) — реинфузию дренажной крови с использованием системы активной аспирации HandyVac™ ATS (Unomedical).

Результаты. Более грубые циркуляторные и нейродинамические нарушения в РПП наблюдались у больных I-й группы: доминирование гиподинамического варианта циркуляции с повышенным периферическим сосудистым сопротивлением до 5-7 дня послеоперационного периода, выраженная гиперсимпатикотония и большое количество посттрансфузионных реакций.

Заключение. При сравнении гемодинамических и вегетативных нарушений показаны преимущества метода реинфузии дренажной крови перед стандартным ведением больных в отношении восполнения кровопотери и нормализации вегетативных нарушений в РПП после ТЭТС.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндопротезирование тазобедренного сустава, интра- и послеоперационная кровопотеря, реинфузия дренажной крови

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое воспалительное заболевание суставов, распространенность которого в популяции достигает 1%, а экономические потери для общества сопоставимы с теми, которые обусловлены ишемической болезнью сердца [1,2]. Ведущим

патофизиологическим механизмом РА является необратимый деструктивный воспалительный процесс в суставах, приводящий к инвалидизации больного. Такой исход нередко наблюдается даже в тех случаях, когда для лечения РА используется весь арсенал существующих противоревматических препаратов и методов лечения. Дело в том, что у многих пациентов терапия оказывается недостаточно эффективной и

не позволяет предотвратить прогрессирования болезни из-за развития побочных реакций и/или устойчивости к ранее эффективным препаратам на фоне их длительного приема [1, 6, 7]. Наиболее тяжелые деструктивные процессы развиваются в тазобедренном суставе. Инвалидность при коксартрите ревматоидной природы достигает 45% [5].

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) широко вошло в клиническую практику как один из высокотехнологичных способов лечения данной категории больных. Эффективность лечения определяется нормализацией двигательной активности пациента, ликвидацией болевого синдрома и контрактур. Относительно конструкций и материалов для ТЭТС отработаны единые подходы. Однако осложнения даже после первичного ТЭТС в раннем послеоперационном периоде возникают нередко и бывают чрезвычайно серьезными. В первую очередь, речь идет о тромбеморрагических осложнениях. В литературе неоднократно указывалось на наличие коагулопатий при РА, которые при оперативных вмешательствах могут способствовать развитию тромбозов и эмболий [4,5,9]. Не менее серьезные проблемы у больных РА связаны с интра- и особенно послеоперационными вторичными кровотечениями. Для коррекции гемодинамических нарушений, кислородной емкости крови после ТЭТС основные схемы инфузионно-трансфузионной терапии предполагают использование донорских компонентов крови. По данным литературы, такие процедуры охватывают 90-97% больных, подвергнутых ТЭТС [3,4,5,9]. Быстрое ухудшение общего состояния больного, тахикардия, появление одышки, бледность кожи и слизистых оболочек, низкие гемодинамические и гемические показатели служат основанием для диагностики продолжающегося вторичного кровотечения. Компенсация кровопотери больного собственной дренажной кровью выдвигается в настоящее время на первый план в послеоперационном ведении больных РА после ТЭТС [3,4,8]. Реинфузия дренажной крови с использованием системы замкнутого контура позволяет в большинстве случаев отказаться от трансфузии донорских компонентов крови или значительно уменьшить их долю в инфузионно-трансфузионной терапии.

Целью нашего исследования явилось изучение эффекта реинфузии дренажной крови в раннем послеоперационном периоде первичного ТЭТС у больных РА.

Материал и методы

Первичное ТЭТС выполнено у 51 больно-

го РА с поражением тазобедренных суставов (жен.- 49 чел., муж. — 2 чел.) в возрасте от 26 до 68 лет (сред. возраст $48,6 \pm 4,4$ года). Почти 2/3 больных - 38 чел. (74,5%) — лица трудоспособного возраста. Все больные имели II или III группу инвалидности по поводу патологии опорно-двигательного аппарата, III стадию вторичного деформирующего коксартроза при минимальной активности РА.

Выполнено 42 типичных ТЭТС эндопротезами «Эндосистемы и имплантаты (ЭСИ)» и 21 ТЭТС эндопротезами швейцарской фирмы «Mathys». Двустороннее эндопротезирование выполнено у 12 больных, одностороннее — у 39. Больные разделены на 2 группы: в раннем послеоперационном периоде в I-й группе (n=26) с целью восполнения кровопотери применяли стандартную инфузионно-трансфузионную терапию с использованием донорских компонентов крови, во II-й (n=25) — реинфузию дренажной крови с использованием системы активной аспирации HandyVac™ ATS (Unomedical). Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Всем больным с первого дня операции продолжали профилактику тромбозов и тромбоэмболий низкомолекулярными гепаринами (клексан, фраксипарин, фракмин), бинтованием ног, ранней активизацией больных.

При эндопротезировании тазобедренного сустава преимущество отдавали заднему доступу, но нередко пользовались переднебоковым доступом Хардинга. Доступ, как правило, был бескровным, а общая длительность операции в среднем составляла 1-1,5 часа.

В раннем послеоперационном периоде изучали центральную гемодинамику и состояние вегетативной нервной системы. Оценивали показатели кардиоинтервалографии и поликардиографии с использованием компьютерного комплекса «Нейрософт».

Результаты

Больные РА являются группой риска по формированию гемодинамических и вегетативных нарушений при ТЭТС. Гемодинамические и вегетативные расстройства у оперированных больных преимущественно были обусловлены развитием тромбоэмболических осложнений, кровотечением с последующей гипоксией и гипоксемией тканей.

Во время операции по замене тазобедренного сустава выявлялись воспалительные и дегенеративные изменения в нем: грубая утолщенная капсула сустава, явления хронического синовита с гипертрофией синовиальной оболочки, выраженная морфологическая перестройка костной ткани как головки бедра, так

Рисунок 1
ВНЕШНИЙ ВИД СИСТЕМЫ ДЛЯ СБОРА
И РЕИНФУЗИИ HANDYVAC™ ATS (UNOMEDICAL)

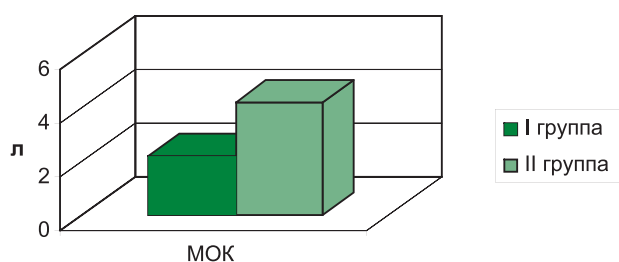


и вертлужной впадины: развитие костно-хрящевых разрастаний по периферии вертлужной впадины, «замуровывание» головки во впадине с тенденцией к протрузии, истончение, а нередко и дефект костной массы задних отделов вертлужной впадины.

В I-й группе объем интраоперационной кровопотери составил в среднем 300 ± 152 мл. Операцию завершали при полностью остановленном кровотечении с подведением трубчатого дренажа к ложу имплантата и в подкожную клетчатку для обеспечения активной аспирации. В течение 24-48 часов по дренажам кровопотеря превышала интраоперационную и составила в среднем 880 ± 270 мл, что нередко требовало энергичных мер коррекции.

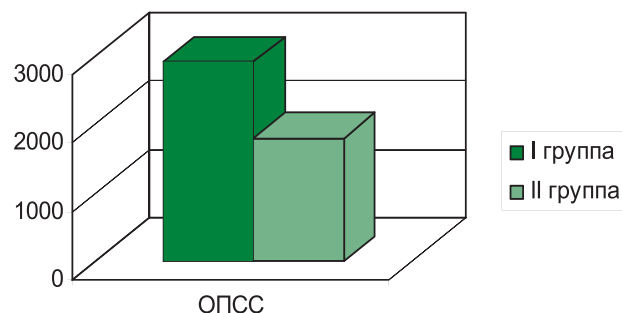
Во II группе объем интраоперационной кровопотери не отличался от средних величин в I группе. Операцию завершали подведени-

Рисунок 2
МИНУТНЫЙ ОБЪЕМ КРОВИ (МОК) ПРИ ТОТАЛЬНОМ
ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО



Сравнительная характеристика МОК при
тотальном эндопротезировании тазобедренного
сустава на 7 сутки после операции

Рисунок 3
ОБЩЕЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ СОСУДИСТОЕ
СОПРОТИВЛЕНИЕ (ОПСС) ПРИ ТЭТС У БОЛЬНЫХ РА



Сравнительная характеристика ОПСС на 7 сутки
после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава

ем трубчатых дренажей активной аспирации HandyVac™ ATS (Unomedical) к ложу имплантата, позволяющих производить сбор и фильтрацию стерильной дренажной крови в закрытом контуре (рис.1). По дренажам кровопотеря превышала интраоперационную и составила в среднем 830 ± 190 мл. Выполнено 25 реинфузий дренажной крови. Время сбора дренажной крови – 6 часов, средний объем реинфузированной крови составил 586 ± 152 мл, максимальный объем 1400 мл, минимальный – 200 мл. Гематокритное число реинфузированной крови составило $44 \pm 12\%$. Показатель гемолиза (свободный гемоглобин) составил $1,58 \pm 0,56$ г/л. Активизация больных начиналась на 2-е сутки после операции (после удаления трубчатого дренажа).

При анализе показателей центральной гемодинамики более грубые нарушения диагностировали в I группе больных. При оценке показателей центральной гемодинамики в раннем послеоперационном периоде доминировал гиподинамический тип кровообращения с гиповолемией, централизацией кровообращения и повышенным периферическим сосудистым сопротивлением до 5-7 дня послеоперационного периода. Во II группе грубых нарушений центральной гемодинамики выявлено не было (рис.2 и 3).

Тяжесть состояния после перенесенной операции у 5 чел. до 3 суток определяли декомпенсированная гиподинамия или патологическая гипердинамия. Попытки активизации этих пациентов начинались не ранее 5 – 7 дня и требовали продолжения инфузионно-трансфузионной терапии. Компенсация кровопотери в операционном и раннем послеоперационном периодах у больных выполнялась с использованием в программе инфузионно-трансфузионной терапии донорских компонентов крови.

Во II группе каких-либо патологических

Таблица 1.

ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА (M±m)

Средние величины показателей КИГ	I группа больных, n = 26			II группа больных, n = 25		
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	1 сутки	3 сутки	5 сутки
ЧСС	128,6±12,7	104,4±5,2	84,4±8,4	102,4±11,4	88,15±7,4	76,8±8,1
Мо, сек	0,536±0,16	0,513±0,14	0,522±0,08	0,764±0,11	0,678±0,18	0,692±0,06
Амо, %	44,3±7,8	39,2±9,4	26,9±5,3	38,2±2,8	39,8±3,6	37,4±3,2
ΔX, сек	0,103±0,006	0,122±0,012	0,106±0,008	0,076±0,004	0,098±0,008	0,084±0,007
ИВР, %/сек	633,4±64,6*	597,8± 65,6	587,3±48,2	496,5±65,2	456,7±55,4	435,8±45,8
ВПР, сек-1	28,26±8,2	35,94±11,3	32,3±9,4	24,15±6,7	26,62±7,2	26,12±6,9
ИН, у.е.	556,9±46,8*	192±37,1	34,3±17,2	188,4±32,2*	167,7±32,3	62,4±22,8

Примечание: * — $p < 0,05$ по соотношению с физиологической нормой, ЧСС-число сердечных сокращений, Мо — мода, Амо-амплитуда моды, ИВР- индекс вегетативного равновесия, ВПР- вегетативный показатель ритма, ИН-индекс напряжения регуляторных систем

вариантов состояния центральной гемодинамики не отмечено, активизация больных проводилась на 2 сутки после операции. У больных II группы в первые сутки после операции преобладали компенсированные гемодинамические ситуации, что объясняли использованием реинфузии дренажной крови в комплексе лечения.

Изучены некоторые вегетативные особенности в раннем послеоперационном периоде у больных I и II групп. По параметрам кардиоинтервалографии в 1 сутки в обеих группах оперированных больных преобладал симпатический тонус. У больных I группы определялась выраженная гиперсимпатикотония, во II — умеренная симпатикотония. Гиперсимпатикотония свидетельствовала о напряженности процессов регуляции сердечно-сосудистой системы и угрозе декомпенсации.

Показатели кардиоинтервалографии у больных I группы демонстрировали преобладание вегетативного равновесия лишь на 3-5 сутки после операции (табл.1).

Недостаточное вегетативное обеспечение деятельности у 9 больных I группы на 5-7 сутки являлось прогностическим критерием развития послеоперационных осложнений. У этих больных в позднем послеоперационном периоде на фоне выраженных депрессивных проявлений диагностировали вегетативные панические атаки.

Посттрансфузионные реакции в I-й группе при использовании донорских компонентов крови отмечены у 16 больных. У 6 больных отмечены аллергические реакции в виде крапивницы, у 10 — пирогенные реакции в виде озноба и гипертермии, что потребовало допол-

нительного лечения. Во II-й группе посттрансфузионные реакции наблюдались только у 1 больного, осложнений реинфузии отмечено не было. Полученные данные подтверждают безопасность этой методики.

Таким образом, в послеоперационном периоде рекомендуется шире использовать дренажную кровь для компенсации волеического статуса больного. При выполнении реинфузии дренажной крови донорские компоненты крови используются в меньшем количестве или совсем не применяются. Реинфузия являлась адекватным методом коррекции послеоперационной кровопотери с качественным восполнением объема циркулирующей крови (ОЦК) и кислородной емкости крови, что подтверждала динамика вегетативной реактивности и обеспечения деятельности у больных II группы.

Выводы

Использование дренажной крови с качественным восполнением ОЦК и кислородной емкости крови способствовало повышению эффективности оперативного лечения больных с ревматоидным кокситом, что подтверждала динамика циркуляторных и вегетативных изменений во II группе больных.

Реинфузия дренажной крови после ТЭТС является одним из важных звеньев в программе инфузионно-трансфузионной терапии послеоперационного периода при РА, относится к кровосберегающим методам, позволяет значительно уменьшить долю донорских компонентов крови в программе лечения.

Реинфузии дренажной крови практически исключают посттрансфузионные реакции и осложнения у больных с РА после ТЭТС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атланова Т.А. Ревматология в начале XXI века. Дайджест по материалам периодической печати за 2003-2005 гг. Казань, 2005, 23-24.
2. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Автушенко Ю.В., Клиценко О.А. Факторы риска развития эрозивного процесса при раннем ревматоидном артрите. Научно-практич. ревматол., 2006, 4, 21-27.
3. Капырина М.В., Аржакова Н.И., Голубев В.Г. Применение дренажной крови при реконструктивных операциях на крупных суставах у больных пожилого возраста. Анналы хирургии, 2005, 2, 65-68.
4. Корнилов Н.В., Войтович А.В. Уменьшение кровопотери и переливание аутогенной крови при эндопротезировании крупных суставов. Матер. междунаро. симпозиумов «Проблемы бескровной хирургии». М., 2001, 148-158.
5. Кустов В.М., Корнилов Н.В. Медицинское обеспечение операций эндопротезирования крупных суставов. СПб., 2004, 248-253.
6. Лукина Г.В., Сигиндин Я.А., Чичасова Н.Б. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ремикейд) при ревматоидном артрите: предварительные результаты. Тер. архив, 2003, 5, 9-12.
7. Насонов Е.Л. Современные стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита: место инфликсимаба., 2006, 8, 5-9.
8. Сергеев С.В., Джоджуа А.В. Реинфузия дренажной крови. Новые направления в хирургии, анестезиологии, трансфузиологии. Бескровная хирургия. М., 2003, 145-146.
9. Jacobsson M., Bengtsson A. Fat embolism and autologous blood transfusions in orthopedic surgery. Curr. Anaesth. Crit. Care, 2004, 15, 87-93.

Поступила 19.12.07

Резюме

N.B. Shelokova, E.P. Koshurnikova, E.V. Roznev, M.D. Zubova, E.V. Arshin
Efficacy of drainage blood reinfusion in early postoperative period after total hip arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis.

Objective. To study effect of drainage blood reinfusion in early postoperative period (EPP) after total hip arthroplasty (THA) in patients with rheumatoid arthritis (RA).
Material and methods. Primary THA was performed in 51 RA pts with hip damage (49 female, 2 male aged from 26 to 68 years). 42 THA were performed with "Endosystems and Implants" (ESI) endoprosthesis, and 21 – with "Mathys" endoprosthesis. The pts were divided into two groups. Standard infusion-transfusion therapy with donor blood components was performed in group 1 pts (n=26) to compensate blood loss in EPP. In group 2 pts (n=25) drainage blood reinfusion was done with active aspiration system Handy Vac TM ATS (Unomedical).

Results. Group 1 pts had more prominent circulatory and neurologic disturbances in EPP: hypodynamic variant of circulation with elevation of peripheral vascular resistance till 5-7 day of postoperative period, prominent hypersympathicotonia and a large number of posttransfusion reactions.

Conclusion. Evaluation of hemodynamic and vegetative disturbances showed advantage of blood loss compensation and vegetative disturbances normalization with drainage blood reinfusion in EPP after THA in comparison with standard pts management.

Key words: rheumatoid arthritis, total hip arthroplasty, intra- and postoperative blood loss, drainage blood reinfusion.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Хронический эрозивный серопозитивный артрит у больной хроническим гепатитом С

Л.П.Ананьева *, Т.М.Игнатова**, А.В. Смирнов*

*ГУ Институт ревматологии РАМН

** Академическая группа академика РАМН Н.А.Мухина

Резюме

У женщины 49 лет, перенесшей в 1990г. сывороточный гепатит, проспективно в течение 8 лет прослежена эволюция суставного синдрома. С жалобами на эпизодические полиартралгии впервые обратилась к ревматологу в 1999г. Воспалительных изменений в суставах в тот момент не было, но при обследовании выявился хронический гепатит С. Диагноз гепатита С, подтвержденный морфологическими и вирусологическими исследованиями в динамике. На фоне противовирусной терапии развился симметричный полиартрит с поражением суставов кистей, повысились уровни криоглобулинов, ревматоидного и анти-нуклеарного факторов. В последующем полиартрит приобрел волнообразное течение. Попытки лечения сульфасалазином были прекращены в связи с повышением трансаминаз. К 2006 г. развились подвывихи мелких суставов кистей, оставался повышенным РФ, по данным МРТ — множественные эрозии в костях запястья. На основании особенностей суставного синдрома и его динамики поражение суставов у больной трактуется как артрит, ассоциированный с хроническим гепатитом С.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гепатит С

Гепатотропные инфекции получили огромное распространение в популяции. Инфицированность населения земного шара вирусами гепатитов В и С исчисляется сотнями миллионов человек. Социально-экономическая значимость этих инфекций связана не только с высокой заболеваемостью, но и со значительным риском развития прогрессирующих хронических заболеваний печени. В 20% всех случаев острого гепатита его причиной является вирус гепатита С (ВГС), который отличается способностью к персистенции и в настоящее время ответственен за развитие 70% случаев хронического гепатита. Распространенность гепатита С в развитых странах достигает 2%. Число людей, инфицированных вирусом гепатита С, в России может достигать 5 млн., во всем мире — 500

млн человек.

Вирусный гепатит С не только является основным этиологическим фактором хронических вирусных заболеваний печени, но и сопровождается развитием внепеченочных поражений, которые возникают примерно у половины больных. ВГС инициирует аутоиммунные реакции и системные процессы по типу васкулитов и обладает артритогенным действием, что объясняет актуальность изучения клинических проявлений вирусных гепатитов для врачей разных специальностей. Хроническая инфекция, вызванная ВГС, сопровождается артралгиями, невралгией, аутоиммунным тиреоидитом, «сухим» синдромом, поражением почек, кожи. В связи этим в настоящее время хронический гепатит С рассматривается как хроническая генерализованная вирусная инфекция, т.е. как системное заболевание [1]. Внепеченочные проявления могут протекать в легкой форме, но иногда они выходят на первый план в клинической картине болезни и даже определяют прогноз забо-

левания.

Хронический гепатит С сопровождается таким ярким иммунологическим феноменом, как смешанная криоглобулинемия. Смешанная криоглобулинемия регистрируется у 36-55% больных, и у 10—15% из них проявляется клинически хорошо известным набором симптомов: слабость, артралгии или артриты (синовиты), пурпура, синдром Рейно, поражение почек. Большая часть внепеченочных проявлений у пациентов с хроническим гепатитом С ассоциирована со смешанной криоглобулинемией, поэтому на фоне противовирусной терапии может быть достигнут регресс заболевания в целом, включая проявления криоглобулинемического синдрома [4].

Для хронической инфекции, вызванной ВГС, характерен ряд феноменов, представляющих особый интерес для ревматолога. К ним можно отнести высокую частоту продукции ревматоидного фактора (РФ), представляющего основу смешанных криоглобулинов, а также значительную частоту выявления различных органоспецифических и органонеспецифических аутоантител.

Среди лиц с антителами к ВГС мышечно-скелетные симптомы выявляются примерно в трети случаев. У инфицированных ВГС суставной синдром проявляется артралгиями или недеформирующим и неэрозивным артритом мягкого течения. При хроническом гепатите С артралгии относят к одному из наиболее частых внепеченочных проявлений и наблюдают их в 30% -70% случаев. В рамках криоглобулинемического синдрома встречается сочетание артралгий, миалгий и кожного васкулита. По-видимому, истинный артрит встречается нечасто, примерно в 4% [3]. В то же время, по данным J.Rivera и соавт., частота развития артрита при хронической инфекции, вызванной ВГС, варьирует от 2 до 20% [9]. Эти цифры свидетельствуют о том, что внепеченочные проявления вирусных гепатитов, в частности, поражение суставов, могут встречаться в практике ревматолога. Важно отметить, что инфекция, вызванная ВГС, может протекать в безжелтушной форме и дебютировать поражением суставов, поэтому ревматолог может оказаться первым врачом, к которому обратится такой пациент. У пациентов с хронической инфекцией ВГС диагностируют различные ревматические болезни ревматоидный артрит (РА), псориатическую артропатию, системную красную волчанку и др. [9]

По данным литературы, воспаление суставов при хроническом гепатите С начинается остро с болей, которые быстро переходят в артрит, при этом экссудативный компонент выражен слабо, отмечается диспропорция между объективными признаками воспаления и значительной выраженностью болей [6]. Артрит в большинстве случаев серопозитивен по РФ, носит моно-олигоарткулярный характер с преимущественным пораже-

нием крупных и средних суставов и иногда напоминает дебют РА. При динамическом наблюдении отмечается интермиттирующее доброкачественное течение без деструкции суставных поверхностей [9]. Описаны отдельные наблюдения и небольшие серии больных с инфекцией, вызванной ВГС, и полиартритом, удовлетворяющим АСА критериям РА [5, 9, 13]. Вопрос о механизмах развития РА у больных хроническим гепатитом С остается открытым. Поскольку хронический гепатит С длительно протекает субклинически, далеко не всегда можно установить, когда именно появился суставной синдром — до развития хронического гепатита С или уже на его фоне. Существует точка зрения, что воспаление суставов (синовит), ассоциированное с хроническим гепатитом С, является самостоятельным ревматическим заболеванием (hepatitis C-related arthritis- HCVrA), которое чаще протекает как аутоиммунный рецидивирующий олигоартрит при криоглобулинемии, однако может возникать и без криоглобулинемии и быть неспецифическим проявлением хронического воспалительного процесса. В последнем варианте он близок к РА, но отличается более мягким течением. [7, 8,10].

Нам представилось интересным привести собственное многолетнее наблюдение за больной Б., первым поводом для обращения которой к врачу-ревматологу были суставные боли. В процессе обследования выявился хронический гепатит С. В течение 8 лет суставной синдром эволюционировал в хронический эрозивный артрит, удовлетворяющий критериям диагноза достоверного РА. По своему течению и клиническим характеристикам суставной синдром у этой больной представляется очень похожим на описываемый в литературе артрит, ассоциированный с гепатитом С.

Больная Б-ва Н. Г. 1954 г.р., учительница, работает в школе. Из анамнеза известно, что после кесарева сечения в ноябре 1990 г. в связи с кровопотерей проведены гемотрансфузии. В январе 1991 г. развилась желтушная форма острого вирусного гепатита, расцененного как острый гепатит В.

До лета 1999 г. чувствовала себя хорошо, иногда отмечала тяжесть в правом подреберье. В августе 1999 г.- после инсоляции впервые появилась тупая боль в правом подреберье, повышение температуры тела, боли и покраснение голеностопного сустава, которые полностью прошли через 2 дня после приема нескольких таблеток бутадiona. В последующем повторилось несколько одно-двухдневных эпизодов повышения температуры до 37,5-38,0С, которые сопровождались дискомфортом в правом подреберье, миалгиями в голенях, болями и покраснением кожи над голеностопными (поочередно) суставами. В сентябре 1999 г. появилась слабость, потливость, субфебрилитет, усиливающиеся боли в суставах — проксимальных межфаланговых, лучезапястных, голеностопных, плечевых, колен-

ных, сопровождающиеся утренней скованностью до 15 мин. Боли носили мигрирующий характер — в день обычно беспокоило 1-2 сустава, в одном суставе боли держались по 2-3 дня. При вовлечении крупных суставов повышалась температура до 37,5С, боли в плечевых суставах сопровождались ограничением объема движений. В течение последующих трех месяцев суставной синдром усилился: утренняя скованность продолжалась до 2-х часов, боли в суставах стали более сильными и продолжительными. В конце декабря 1999г. — лихорадка 37,5-37,8С, артрит височно-челюстного сустава, который купировался через 2-3 дня после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В январе 2000 года стала появляться кратковременная припухлость лучезапястных и мелких суставов кистей. Впервые осмотрена в Институте ревматологии в феврале 2000г., воспалительных изменений в суставах не было, обращено внимание на яркие «печеночные» ладони, повышение трансаминаз до 2 норм (АСТ 69,8 при норме 35 Ед/л, АЛТ-88 при норме 35 Ед/л, билирубин, щелочная фосфатаза в норме). СОЭ- 20 мм/ч, криоглобулины и РФ — отр, СРБ и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в пределах нормы. Заподозрено хроническое заболевание печени, и пациентка была направлена на консультацию в Московскую медицинскую академию (ММА) им. И.М. Сеченова.

В апреле 2000г. — первая госпитализация в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева. Размеры печени по Курлову-10х9х7см, печень уплотнена. По данным УЗИ — умеренная гепатомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Вирусологическое исследование (30.04.2000): HCV-РНК обнаружена, HBV- ДНК не обнаружена. HBs-Ag- отр., HBs-антитела — отр., HBe-антитела — положит., HBsog - суммарные антитела —положит., IgM — отр. HCV-антитела — отр. СОЭ=15 мм/ч, в сыворотке крови АСТ, АЛТ-повышены до 2,5 норм. Комплемент=0; антинуклеарный фактор (АНФ), РФ, криоглобулины, антитела к ДНК — отрицательные. Проведена биопсия печени: хронический гепатит с начальными признаками формирования цирроза, вероятно, монолобулярного. Процесс низкой степени активности. Установлен диагноз: Хронический гепатит С (ВГС РНК+) с формированием цирроза печени, низкой степени активности, системными проявлениями: суставной синдром (артралгии и анамнестически — артриты. Получала лечение урсофальком 750 мг/сут. Рекомендовано лечение интерфероном в сочетании с рибавирином.

С 4 сентября 2000г. (примерно через год от появления первых признаков заболевания) в клинике им. Е.М.Тареева была начата противовирусная терапия. Перед лечением трансаминазы были повышены до 1,5 норм, оставался резко

Таблица 1
ДИНАМИКА УРОВНЯ ТРАНСАМИНАЗ У БОЛЬНОЙ Б.

Месяц, год	АЛТ (Ед/л)*	АСТ (Ед/л)*
02.00	70	88
04.00	88	
09.00	50	51
11.00	38	40
10.01	30	35
10.02	-	160
02.03	70	141
04.03	79	149
06.03	74	125
09.03	40	77
02.04	48	87
12.04	67	114
11.05	27	46
03.06	35	67
03.06	57	56
10.06	111	56
11.06	101	52

норма 35 Ед/л

сниженным комплемент (=0), впервые выявлен РФ (+2) и следы криоглобулинов, лейкопения-3000 в 1 мм³, СОЭ 20 мм/ч. Пациентка получала Интрон А по 6 млн ед. в день, ребетол 1200 мг в день (1 мес.), затем Интрон по 3 млн ед. в день в сочетании с рибавирином. Через 2 мес. лечения отмечался биохимический (нормализация уровней аминотрансфераз) и вирусологический (ВГС-РНК в сыворотке крови не обнаружена) ответ на противовирусную терапию. В конце 3 мес. лечения после острой носоглоточной инфекции (с лихорадкой, фарингитом и herpes labialis) развилось выраженное обострение суставного синдрома: боли и припухлость в мелких суставах кистей, утренняя скованность более 2-х часов, субфебрилитет, снижение силы сжатия кистей, ограничение объема движений в суставах. При нормальных цифрах СОЭ (15 мм/ч) в крови повысился уровень РФ (1/160), появились криоглобулины (+1) и антинуклеарный фактор (АНФ 1/40). Противовирусная терапия была отменена. Принимала НПВП (мовалис), внутрисуставно дважды вводился кеналог с эффектом. Артрит купировался полностью, но эффект от противовоспалительного лечения был нестойким. Суставной синдром рецидивировал. В январе 2001 года больная повторно консультирована в Институте ревматологии. При осмотре: утренняя скованность в пределах часа, постоянные боли

в кистях, симметричный артрит лучезапястных суставов, второго и третьего пястно-фаланговых, большинства проксимальных межфаланговых суставов, сглаженность контуров правого коленного сустава, положительный симптом сжатия стоп. По внутренним органам — без особенностей. РФ 1/160. УЗИ коленных суставов — синовиальная оболочка справа 3 мм (норма - до 3 мм), признаки теносиновита в медиальных отделах с двух сторон. Справа подколенная подковообразная киста, возможно, с разрывом. Слева — полуспавшаяся киста. На рентгенограмме кистей — околосуставной остеопороз, сужение щелей отдельных суставов, нечеткость контуров проксимальных межфаланговых суставов (подозрение на эрозии?). По клинко-лабораторным данным установлен диагноз РА. Назначен мовалис, внутрисуставно.

В октябре 2001 г. повторное лечение в клинике им. Е.М.Тареева. Сохранялся суставной синдром. Печень была увеличенной, с диффузным изменением паренхимы по данным УЗИ. СОЭ повысилась до 35 мм/ч, лейкоциты — $10 \times 10^9/\text{л}$, СРБ+3, РФ и криоглобулины — отр. Трансаминазы в норме. При вирусологическом обследовании: маркеры вируса гепатита В и С — те же, что до противовирусной терапии, в том числе обнаруживалась РНК ВГС. При рентгенографии кистей деструктивных изменений не было выявлено. Мовалис заменен на целебрекс по 100-200 мг /сут., внутрисуставно вводился дипроспан, проводилось ФТ-лечение. Исчезла утренняя скованность и полностью купировались не только воспалительные изменения, но и болевой синдром в суставах. Однако уже к концу ноября 2001 г. вновь возникли умеренные синовиты лучезапястных (справа с выраженным экссудативным компонентом), 2-3 пястнофаланговых и 2-4 проксимальных межфаланговых суставов кистей, кожа над суставами была цианотично-красноватой, пальцы холодные. Положителен симптом сжатия стоп. Сохранялись лабораторные признаки воспаления. При иммунологическом исследовании (табл.2) выявлены высокие титры РФ, АНФ и криоглобулинемия. При HLA-типировании выявлены DRB1:15,16 (DR2). В связи с сохраняющейся активностью процесса с декабря 2001 г. был назначен сульфасалазин в дозе 1,5 г/сут. (постепенное увеличение суточной дозы по 0,5 г в неделю). Прием препарата сопровождался отеком лица, в связи с чем через 2 мес. доза была уменьшена до 1,0 г/сут. Воспалительные изменения в суставах уменьшились, а летом 2002 г. полностью исчезли. Положительный эффект лечения сопровождался снижением титра РФ и исчезновением криоглобулинемии и АНФ. В сентябре 2002 г. на фоне хорошего самочувствия было выявлено повышение трансаминаз в 4 раза, в связи с чем отменен целебрекс; продолжала лечение сульфасалазином в низкой дозе (1,0 г/сут.) и урсофальком. При срав-

Таблица 2
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТКИ Б.

Дата	РФ	Крио	АНФ	СОЭ	Комплемент
04.2000	отр	отр	отр	15	0
09.2000	+2	±	отр	10	0
11.2000	1/160	+1	1/40h	20	-
02.2001	1/160	+2	отр	25	-
11.2001	1/320	+4	1/80sp	30→22	37
01.2002	1/320	+4	1/10sp	-	37
03.2002	1/160	отр	отр	27	37
06.2002	1/160	отр	отр	-	37
10.2002	1/80	отр	1/320 h+p	25	37
02.2003	1/80	отр	1/160 h	27	37
10.2003	1/80	отр	1/320 h+p	25	37
11.2005	1/160	отр	отр	8	-
03.2006	1/160	отр	отр	40	-
10.06	1/160	отр	отр	20	-

нении рентгенографических изменений в кистях в (06.02.2001 г. и 21.02.2003 г.) отмечено сужение суставных щелей и кистовидные просветления, однако эрозивных изменений не было. В то же время достигнутая стабилизация была нестойкой, периодически развивались обострения, сохранялись аутоиммунные нарушения (АНФ 1/320, РФ 1/80). В связи с сохраняющимся повышением трансаминаз в апреле 2003 г. сульфасалазин был отменен. В последующем повторялись эпизоды припухлости по 2-3 дня в лучезапястных суставах и некоторых мелких суставах кистей. В периоды более выраженных обострений внутримышечно с хорошим эффектом вводился кеналог (или дипроспан). В последующем кратность введения ЖК увеличилась (табл.3). До конца 2005 г. пациентка на осмотры не являлась. С начала 2005 г. стала отмечать изменение формы кистей без нарушения их функции. В ноябре 2005 г. жаловалась на периодически усиливающиеся боли в суставах кистей и усиление их припухлости, которые хорошо купировались введением дипроспана внутримышечно. При осмотре: «печеночные» ладони, сглаженность контуров лучезапястных и пястнофаланговых суставов 2-3 пальцев обеих кистей, артрит 4 проксимального межфалангового сустава справа, амиотрофии. Формируется ревматоидная кисть: наметилась ульнарная девиация, появились подвывихи в мелких суставах кистей (рис. см. на цветной вклейке). По внутренним органам — без отрицательной дина-

Таблица 3
 ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОЙ Б. ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

ГОД	Кратность*	Календарный месяц	Лекарственная терапия (доза в сутки)
2000 1 раз	11-й (внутрисуставно)	мовалис 15 мг	
2001	2 раза	2, 10 (внутрисуставно)	целебрекс 100-200 мг
2002	2 раза	4, 11 (внутримышечно)	сульфасалазин** + целебрекс 100-200мг
2003	5 раз	3, 4, 7, 9, 11 (в/м)	целебрекс 100-200 мг
2004	6 раз	1, 2, 3, 9, 10, 11 (в/м)	целебрекс 100- 200 мг
2005	8 раз	каждые 4-6 недель (в/м)	целебрекс 100-200 мг
2006	1 раз	9-й (в/м)	сульфосалазин*** + целебрекс 100-200мг
с 10.2006 -	-		преднизолон 2 таблетки в сутки
2007	2 раза	3, 5	полная отмена преднизолона к июню

* в месяц

** с декабря 2001 г 1,5 г в сутки, в февраля 2002 -1,0г в сутки по март 2003 (отмена из-за повышения трансаминаз)

*** с декабря 2005 по 2,0 в сутки, с июня 2006 г.- 1,5 г в сутки до октября 2006 (отмена из-за повышения трансаминаз)

мики. Рентгенологически за период наблюдения (02.01-02.03-11.05 — кисти), особенно с 2003 г., отмечается появление новых множественных кистовидных просветлений костной ткани запястий, сужение ряда суставных щелей, подозрение на поверхностные эрозии — неровность контуров костей 3-х локализаций: правый шиловидный отросток, третья и четвертая пястные головки справа (рис.2). Сохранялись высокий титр РФ, умеренное повышение трансаминаз, однако ни криоглобулины, ни АНФ не обнаруживались. Продолжал и обнаруживаться РНК ВГС (полуколичественным методом +5 или 1: 10000, генотип 1b) и антитела к ВГС класса G; HBs- антиген отр. В декабре 2005 г. возобновлено лечение сульфасалазином (2 г/сут.). Через три мес. воспалительные изменения в суставах значительно уменьшились, уровень трансаминаз был умеренно повышен (около 2-х норм). Однако, магнитно-резонансная томография кистей выявила не только синовиты многих суставов, но и выраженные эрозивные изменения в костях (рис 3), то есть был подтвержден факт развития деструктивного артрита. К этому моменту диагноз ее заболевания был сформулирован следующим образом: Ревматоидный артрит, серопозитивный

полиартрит, активность 1, стадия 3, медленно прогрессирующее течение. Хронический гепатит С (ВГС-РНК +) с формированием цирроза печени». В июне 2006 г. в связи с хорошим самочувствием уменьшила дозу сульфасалазина до 1,5 г/сут. К октябрю 2006 г. вновь отмечено значительное повышение трансаминаз, особенно АЛТ, периодически усиливались боли в суставах, сохранялся артрит межфаланговых суставов кистей. Пациентка не была настроена принимать сульфасалазин из-за ухудшихся биохимических показателей, поэтому этот препарат и НПВП ей были отменены и рекомендован преднизолон в дозе 5-10 мг/сут. При повторном осмотре в конце 2006 г. состояние было стабильным, боли в суставах практически исчезли, трансаминазы оставались повышенными примерно до 2,5 норм. В течение 2007 г. пациентка чувствовала себя хорошо и к началу июня 2007 г. самостоятельно полностью отменила преднизолон. В последующем состояние оставалось относительно стабильным, противовоспалительных средств не применяла (последний опрос по телефону в январе 2008г.). Анализы крови и мочи были нормальными, СОЭ не повышалась, уровень трансаминаз остается повышенным до 2-2,5 норм. Урсофальк принимает почти постоянно.

Обсуждение

У больной, инфицированной при массивных гемотрансфузиях, по-видимому, одновременно двумя вирусами — ВГВ и ВГС (серологической диагностики ВГС в то время не проводилось), в исходе развившегося острого вирусного гепатита произошло самостоятельное разрешение инфекции ВГВ и хронизация инфекции ВГС. Хронический гепатит С характеризовался латентным течением, отсутствием «печеночных» клинических признаков и появления внепеченочных симптомов: лихорадки, артралгий и артритов, что послужило причиной обращения к ревматологу. Примечательно, что в тот период аутоиммунных нарушений не было (РФ и криоглобулины в крови отсутствовали), хотя уровень комплемента был снижен до 0. С помощью биопсии печени был верифицирован диагноз хронического гепатита С, рекомендована противовирусная терапия. Непосредственно перед ее началом в сентябре 2000 г. отмечалась тенденция к некоторому усугублению суставного синдрома (короткий эпизод артрита височно-челюстного сустава), появился РФ, следы криоглобулинов, оставался низким комплемент. Комбинированная противовирусная терапия привела к купированию виремии и снижению трансаминаз, однако осложнилась развитием аутоиммунных реакций (впервые появились криоглобулины, АНФ, повысился титр РФ) и прогрессированием суставного синдрома, который приобрел характер рецидивирующего полиартрита с чертами РА. Факт влияния лечения интер-

феронами на развитие и ухудшение аутоиммунных процессов при хроническом гепатите С хорошо известен [12], и в данном случае отмечена четкая хронологическая связь усугубления суставного синдрома с началом проведения противовирусной терапии. Это ухудшение и послужило поводом для отмены интерферона. Следует подчеркнуть, что в этот период у пациентки значительно повысились не только уровни АНФ и РФ, но и криоглобулинов, однако клинических признаков криоглобулинемического синдрома не было.

В последующем поражение суставов доминировало в клинической картине болезни. Постепенно уменьшались интервалы между рецидивами полиартрита, и во время обострений проявления суставного синдрома не отличались от такового при РА. Во время последнего обострения в 2005-2006 гг. у больной имелись следующие диагностические критерии РА [2]: продолжительная утренняя скованность не менее часа, артрит более 3-х суставов, поражение суставов кистей, симметричность артритов, повышенные титры РФ, костные эрозии в кистях. Кроме того, появились типичные деформации суставов рук. Процесс в суставах за все время наблюдения имел преимущественно низкую воспалительную активность, но отличался выраженными иммунологическими нарушениями (табл.2). Поражение печени проявлялось субклинически, однако вирусемия сохранялась весь период наблюдения. Уровень трансаминаз колебался в пределах 1,5-2,5 норм, остальные биохимические показатели оставались нормальными. Можно отметить некоторую зависимость уровня трансаминаз от применения антиревматических препаратов.

При динамическом наблюдении пациентки Б. можно было отметить несколько периодов развития суставного синдрома, общая длительность которого составила примерно 8 лет. Первый период — формирование суставного синдрома: появление рецидивирующих артралгий и вскоре артритов. Аутоиммунных нарушений в дебюте не было, но обращал на себя внимание факт резкого снижения комплемента. Второй период сопровождался хронизацией артрита и протекал на фоне выраженных аутоиммунных расстройств. Интересно, что после развертывания суставного синдрома уровень комплемента нормализовался (нормальные значения > 35 ед), затем исчезли и криоглобулины. Третий период — медленно прогрессирующий хронический серопозитивный артрит по типу РА, с периодами обострений и улучшений, сначала без эрозий в суставах, а затем и с формированием деструктивных изменений. За последний год, после курса лечения преднизолоном, отмечается определенная стабилизация процесса, несмотря на отсутствие систематического лечения суставного синдрома.

При ретроспективной оценке суставного синдрома у больной Б. следует отметить ряд особеннос-

тей. Несмотря на хронический характер течения, бывают периоды улучшения, во время которых воспалительные изменения в суставах купируются полностью. Утренняя скованность никогда не была очень продолжительной (обычно до часа) и в период улучшений исчезала полностью. В клинически выраженный процесс вовлеклись преимущественно кисти с лучезапястными суставами, субклинически протекало поражение коленных суставов, нет изменений в голеностопных суставах, с которых дебютировал артралгический синдром. В суставах стоп прогрессируют изменения по типу остеоартроза (1 плюснефалангового сустава). Несмотря на «флюктуирующие» признаки суставного воспаления, остается стойко повышенным уровень РФ в крови. Эрозивные изменения в костях удалось выявить только с помощью МРТ, при рентгенографии кистей деструктивные изменения проявлялись лишь неровностью контуров костей. Обострения суставного процесса всегда хорошо купировались парентеральным введением ЖК (вначале внутрисуставно, затем внутримышечно), эффект которых сохранялся иногда до 3-4 мес. Возможно, в связи с хорошим эффектом, доступностью и отличной переносимостью пациентка предпочитала именно это лечение и не наблюдалась регулярно. После 8-месячного курса лечения небольшими дозами преднизолона в таблетках (10 мг/сут.) стабилизация сохраняется примерно полгода. Следует, таким образом, подчеркнуть хороший ответ суставного синдрома на лечение ЖК. Базисная противовоспалительная терапия малыми дозами сульфасалазина способствовала снижению и стабилизации суставного воспаления, однако сопровождалась повышением трансаминаз. Многолетний прием целебрекса не оказывал побочных действий, в частности, существенного влияния на уровень трансаминаз, но отчетливо уменьшал боль и припухлость суставов. Практически весь период наблюдения пациентка принимала урсофальк, меняя дозу в зависимости от самочувствия (750-250 мг/сут.).

Особенности возникновения и развития болезни позволяют сделать вывод о том, что поражение суставов у больной Б. представляет собой не истинный РА, а хронический аутоиммунный артрит, ассоциированный с хроническим гепатитом С. Как и в большинстве описанных за рубежом подобных наблюдений, артрит у нашей больной протекает относительно благоприятно, она продолжает работать. Интерес данного наблюдения заключается и в том, что хронический артрит у больной Б. не ассоциировался с клинически выраженным криоглобулинемическим синдромом. Более того, в период хронизации и развития эрозивных изменений в костях криоглобулины в крови были стойко отрицательными, а уровень РФ — стойко положительным.

В заключение следует отметить, что терапия

артрита, ассоциированного с хроническим гепатитом С, не разработана и осуществляется эмпирически. Чаще других используют аминоксалиновые препараты, низкие дозы ЖК, НПВП, реже БПВП (метотрексат, сульфасалазин), но эти средства не всегда контролируют воспаление, особенно при ревматоидоподобных вариантах [7]. Кроме того, многие противоревматические препараты обладают гепатотоксичностью и небезопасны [11,

14]. Современная терапия хронических гепатитов интерферонами приводит к клиническому улучшению криоглобулинемического синдрома (и, соответственно, суставных проявлений), однако существует риск усугубления аутоиммунных расстройств. Вопрос о применении блокаторов фактора некроза опухоли альфа для лечения ревматоидоподобного суставного синдрома при хроническом гепатите С активно обсуждается [8].

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Т.М.Игнатова, З.Г.Апросина, В.В.Серов и соавт. Внепеченочные проявления хронической HCV – инфекции. *Росс. мед. журн.*, 2001, 2, 13-18
- 2 Arnett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1988, -31, -315-324
- 3 Buskila D. Hepatitis C-associated arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2000, 12, 295-299
- 4 oshi S., Kuczynski M., Heathcote E.J. Symptomatic and virological response to antiviral therapy in hepatitis C associated with extrahepatic complication of cryoglobulinemia. *Dig. Dis. Sci.*, 2007, 52, 9, 2410-2417
- 5 Lovy M.R., Starkebaum G., Uberoi S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: mimic of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1996, 23, 979-983
- 6 Nadies S.J. Viral arthritis. In "Rheumatology" Eds. J.H.Clippel, P.A.Dieppe, (2nd ed.) Mosby, 1997, 2, 7,1 -7,12
- 7 Oliveri I., Palazzi C., Padula A. Hepatitis C and arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2003, 29, 1, 111-122.
- 8 Palazzi C., Olivieri I., Cacciatore P.E. et al. Management of hepatitis C-related arthritis. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2005, 6, 91, 27-34
- 9 Rivera J., Garcia-Monforte A., Pineda A., Millan Nunez-Cortes J. Hepatitis C virus infection presenting as rheumatoid arthritis. Why not? *J. Rheumatol.* 1999, 26, 2, 420-424
- 10 Rosner I., Rozenbaum M., Toubi E. et.al. The case for hepatitis C arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.*, 2004, 33, 375-387
- 11 Sanzone A.M., Begue R.E. Hepatitis C and arthritis: an update. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2006, 20, 4, 877-889
- 12 Wilson L.E., Widman D., Dikman S.H., Goveric P.D., Autoimmune disease complicating antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Semin. Arthr. Rheum.*, 2002, 32, 3, 163-173
- 13 Zuckerman E., Keren D., Rozenbaum M., et al. Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2000, 18, 5, 579-584
- 14 Zuckerman E., Yeshurun D., Rosner I. Management of hepatitis C virus-related arthr. *Bio. Drugs.*, 2001, 15, 9, 573-84

Поступила 15.01.08

Резюме

L.P. Ananjeva, N.V. Ignatova, A.V. Smirnov
Chronic erosive seropositive arthritis in a patient with chronic hepatitis C.

Joint syndrome evolution was prospectively followed up in a 49-year-old woman who had serum hepatitis in 1990. When she came to a rheumatologist for the first time in 1999 she complained of occasional joint pain. She did not have joint inflammatory changes at that time but chronic hepatitis C was revealed at the examination. Hepatitis C diagnosis was confirmed by morphological and repeated virological evaluations. During antiviral treatment the pt developed symmetrical polyarthritis involving hand joints. Elevation of cryoglobuline, rheumatoid factor and antinuclear antibodies level was revealed. During the next year polyarthritis recurred and later acquired undulatory course with periods of exacerbation and stabilization. Attempts of treatment with sulfasalazine failed due to transaminase elevation. In 2006 ulnar deviation appeared and rheumatoid factor level remained elevated. MRI showed multiple erosions of carpal bones. Considering features of joint syndrome development joint damage in this pt was regarded as arthritis associated with chronic hepatitis C.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНА

К 150-летию со дня рождения В.М.Бехтерева (1857-1927).

В.М.Бехтерев основоположник изучения анатомии (1894-1896гг) и физиологии (1903-1907гг) мозга, проводящих путей. Он инициатор изучения условно-рефлекторной деятельности человека (рефлексология по В.М.Бехтереву), как объективного метода исследования психологии.

После окончания Медико-хирургической академии он был оставлен на кафедре психиатрии для усовершенствования, и после годичной стажировки за рубежом в 1884г. был направлен в Казанский университет на заведывание кафедрой психиатрии (1885-1893). Там ярко проявился его профессиональный и организаторский талант, способствовавший основать одну из первых в России клиник по психиатрии, Казанское общество психиатров и неврологов, журнал «Неврологический вестник».

С 1893г. он стал возглавлять кафедру неврологии и психиатрии в Военно-Медицинской Академии в Петербурге, где организовал также одно из первых отделений отделения нейрохирургии, а в 1907г. основал Психоневрологический Институт, и Психоневрологическую кафедру в 1918г.

В начале XX В.М.Бехтерев создал новое научное направление, названное им психоневрология, включающее комплекс наук: пси-

хиатрия, неврология, нейроанатомия, нейрофизиология, психигигиена, психопрофилактика, медицинская психология, медицинская педагогика, нейрохирургия, криминология. Таким образом был обоснован вопрос о необходимости всестороннего изучения в динамике личности здорового и больного человека.

В.М.Бехтерев автор более 1300 печатных работ на русском и 400 - на иностранных языках.

Отмечая юбилей выдающегося русского ученого психиатра и невролога, редколлегия нашего журнала приняла решение опубликовать его статью 1892г. из журнала «Врач», в которой он впервые описал особую форму заболевания в виде одеревенелости позвоночника с его искривлением.

Необходимо обратить внимание читателей, что в нашем же журнале в 2001г. была опубликована всеобъемлющая статья по роли В.М.Бехтерева в выделении анкилозирующего спондилоартрита, как самостоятельной нозологической формы, знакомство с которой будет весьма полезно читателям (Научно-практическая ревматология 2001г. № 4, 94-103).

Н.В. Бунчук

ВРАЧЪ

ЕЖЕНЕДѢЛЬНАЯ ГАЗЕТА,

посвященная всѣмъ отраслямъ клинической медицины
общественной и частной гигиѣнѣ и вопросамъ врачебнаго
быта.

Подъ редакціей бывшаго профессора В. А. МАНАССЕЙНА.

ТОМЪ XIII.



С.-ПЕТЕРБУРГЪ.
ИЗДАНИЕ К. Л. РИККЕРА.
1892.

СХХІ. Одеревенелость позвоночника с искривлением его, как особая форма заболевания

Проф. В. М. Бехтерев

В течение последних лет я имел возможность наблюдать заболевание, выражающееся в развитой форме искривления кзади и неподвижностью или одеревенелостью позвоночного столба и целым рядом расстройств со стороны нервной системы. Так как при обзоре подходящей литературы я не нашел более или менее подробных и вообще точных указаний по поводу этого своеобразного страдания, то, интереса ради, я и считаю нелишним сообщить свои наблюдения по сделанным мною записям о больных этого рода, из которых трое были пользуеться мною на домашнем приеме.

І. Больная Ш., 56 л., явилась ко мне на прием с жалобами на мучительное чувство тяжести в задней части шеи, отдающееся в спинной хребет и в заднюю часть головы; кроме того, по временам больная испытывает ощущение стягивания в горле и ее как бы душит. Более же всего она жалуется на то, что за последнее время ей стало трудно поддерживать голову, которую постоянно клонит вперед. С первого же раза у больной обращает на себя внимание резкое искривление позвоночника кзади в верхней его части, в особенности в нижней шейной и лопаточной областях, причем голова представляется как бы выдвинутой вперед и слегка опущенной. Мать больной тоже страдала искривлением позвоночника кзади, хотя и более слабым; затем подобным же искривлением позвоночника страдала сестра больной и, кроме того, с детства страдает им и ее дочь. Сама больная была несколько сутуловата еще с молодости, но в последние годы искривление позвоночника, как она замечает, стало резко усиливаться. Вместе с этим усилением искривления вначале были боли в правой руке; кроме того, в течение последних 5 лет больная нередко испытывала чувство тяжести в голове, которое усилилось в особенности за последнюю зиму. Теперь тяжесть обнаруживается преимущественно в затылочной области головы и в задней части шеи. Сверх того, в последнее время больную стало постоянно беспокоить своеобразное и тягостное чувство стягивания в боковых частях шеи, преимущественно под нижней челюстью, в особенности слева. Из других явлений следует отметить, что прежде у больной бывали сильные мигрени. Лет 20 назад она мгновенно ослепла на правый глаз, но затем зрение ее стало восстанавливаться, хотя еще и в настоящее время правый глаз видит хуже левого. Явлений истерии не было никогда.

Выпуклая горбатость (искривление кзади) позвоночника в нижней шейной и верхней грудной

областях, благодаря чему голова сильно выдвинута вперед. Лордоз в нижней части позвоночника, если и есть, то весьма незначительный. При более внимательном осмотре туловища замечается лишь некоторое опущение лопаток и как бы расхождение их в стороны, но ясной атрофии мышц, поддерживающих лопатки, под жировым покровом не заметно; только на шее, справа, заметно некоторое исхудание мышц по сравнению с левой стороной. Болевая чувствительность в лопаточных областях спины незначительно понижена; никаких других расстройств чувствительности нет, кроме упомянутого выше чувства стягивания под нижней челюстью и ощущения тяжести в задней части шеи и затылочной области головы. При выпрямлении, т. е., поднятии головы кверху, чувство тяжести в ней всегда усиливается. Точно также, по заявлению больной, чувство тяжести в голове заметно усиливается и при ходьбе. Самородных болей в спине больная не испытывает; при надавливании на позвоночник и при постукивании по нему боли тоже не ощущает. Органы чувств в порядке, за исключением ослабления зрения на правый глаз, которым видит неясно, причем верхние части предметов кажутся как бы затянутыми легкой пеленой. В области движения главная жалоба больной сводится на то, что голову тянет вперед, так что трудно поддерживать ее в естественном положении. Выпрямлять голову ей тоже трудно; и, как уже я сказал, при этом всегда является чувство тяжести в задней части шеи и головы. Движения шеи в стороны довольно свободны. Тип дыхания исключительно брюшной: плоская грудь больной почти вовсе не участвует в дыхательных движениях. Позвоночник в грудной области поразительно мало подвижен. Повороты в сторону, выпрямление и сгибание его чрезвычайно ограничены. В лежачем положении горбатость не исправляется. Других двигательных расстройств не заметно. Сухожильные рефлексы без существенных изменений. В течение последнего года у больной стали обнаруживаться запоры. В остальном никаких расстройств. Лечилась электричеством, но улучшения не было; скорее даже от электричества ей стало хуже.

Во время наблюдения, продолжавшегося около месяца, больная принимала йодистый калий, а против болезненных ощущений — по временам хинин с антифебрином. Кроме того, делались прижигания: по позвоночнику, в шейной области. Прочного улучшения не последовало, но прижигания несомненно облегчали, хотя и временно, тягостные ощущения стягивания в шейной области.

II. Больная М., 52 л., обратилась ко мне за советом в начале августа 1890 г. по поводу приступов сердцебиения, тоски и бессонницы, которыми она страдает уже несколько месяцев. Резкое искривление позвоночника кзади, преимущественно в верхней части грудной области. Из расспросов по этому поводу выяснилось, что она уже более 10 лет стала замечать, что верхнюю часть ее туловища постепенно клонит вперед. Незадолго перед этим (лет 12 назад) больная упала в бане и сильно ушибла спину, которая после того была черной (кровоподтек). Вслед затем больная стала испытывать боль в нижних шейных позвонках, если долго оставалась в сидячем положении. В то же время стала обнаруживаться впервые небольшая сутуловатость. Эти болезненные явления сама больная относила к тому, что, живя без прислуги, она должна была много хлопотать по хозяйству, причем часто приходилось работать в согнутом положении. 2 года назад, отворяя дверь, она случайно упала на спину и ушибла себе руку, после чего чувствовала боль в спине с месяц и должна была лежать в постели. От боли она не могла даже повертываться в кровати без посторонней помощи; кроме того, полученные при падении повреждения руки осложнились рожей. Во время лежания в постели у больной появились месячные, которых ранее не было уже 8 лет. Через месяц больная поправилась настолько, что при лежании уже не чувствовала боли в спине, но при ходьбе и сидении боль еще была. Эта боль в меньшей степени продолжается и по сие время, вследствие чего больная и не может подолгу сидеть. Со времени падения сутуловатость стала быстро усиливаться до резкого искривления позвоночника кзади, причем последнее, по заявлению больной, и в настоящее время постепенно усиливается все более и более. Из анамнеза больной выясняется далее, что ее мать тоже страдала искривлением позвоночника кзади, но в меньшей степени; тетка же больной страдала подобным искривлением в крайней резкой степени. Больная заявляет, что в настоящее время она чувствует по временам жар в теле, не исключая и головы, сопровождающийся потением. Это явление обыкновенно наступает внезапно, в различное время дня и, продолжаясь не более 10 минут, сопровождается чувством общей слабости в такой степени, что больная в это время не может сидеть. Только что указанное явление в особенности часто стало обнаруживаться после второго падения; теперь оно бывает иногда по несколько раз в день. После второго падения у больной бывает также сильная бессонница и тоска. Что же касается до сердцебиения, то больная страдает им уже с давних пор. Следует еще упомянуть, что в руках нередко появляется чувство онемения, а по временам бывает и дрожание; в последнее время в руках стала обнаруживаться даже некоторая слабость. Кроме того, больная чувствует, как будто голову ее

гнет вперед, так что нужно некоторое усилие, чтобы поддерживать ее в прямом положении.

Первое, что бросается в глаза, — это упомянутое уже резкое искривление позвоночника, преимущественно в верхней грудной области. При осмотре туловища сбоку, можно сказать, что верхняя часть позвоночника образует выпуклую кзади дугу с радиусом приблизительно в две четверти. Вместе с тем голова больной заметно выдвинута вперед; шея кажется укороченной; подбородок же слегка опущен. В поясничной области ясного уравнивающего лордоза нет. Таз стоит более прямо и как бы несколько выдвинут вперед; расстояние же между мечем и лобком укорочено, причем живот как бы выпячен вперед, тогда как грудь, наоборот, представляется плоской, почти впалой. Выпрямление позвоночника невозможно ни при каких условиях, даже и при лежании. Небольшое наклонение туловища вперед и назад возможно лишь благодаря некоторой сгибаемости позвоночника в нижней грудной и поясничной частях. Повороты позвоночника возможны также лишь в слабой степени, благодаря подвижности его нижней части. Верхняя же $\frac{1}{2}$ грудной и нижняя часть шейной областей позвоночника почти совершенно неподвижны. При попытках к поворачиванию туловища чувствуется некоторая боль в шейной области. Поднятие головы вверх и повороты ее в стороны заметно ограничены; последние совершаются почти исключительно за счет сочленения атланта со вторым позвонком, вследствие чего движение головы делает впечатление флюгера, движущегося на неподвижной оси. На спине заметна некоторая атрофия мышц в надлопаточных областях. Подостные мышцы тоже слегка атрофированы, в особенности правая. Шея и руки кажутся несколько исхудавшими. Реберные промежутки почти всюду ясно очерчены. Лопатки и наружные части ключиц сильно опущены, благодаря чему плечи стоят несколько ниже обыкновенного. Чувствительность всех родов, не исключая и болевой, ясно понижена на спине, в особенности соответственно уровню первых 4 грудных нервов. В меньшей степени понижение чувствительности обнаруживается и в верхней $\frac{1}{2}$ груди, а также в надключичных областях шеи; в нижней части груди ясного понижения чувствительности нет. Из субъективных расстройств чувствительности обращает на себя внимание по временам бывающее чувство ползания мурашек по спине и онемение в руках. Кроме того, у больной уже с давних пор по временам бывают боли в ногах, в особенности в подколенных областях и в вертлугах. Органы чувств в порядке. В позвоночнике самородных болей не чувствует вовсе; лишь при сильном постукивании в области 4 верхних грудных позвонков обнаруживается некоторая болезненность, остальные же позвонки и при постукивании безболезненны. В области движений обнаруживается уже упомянутое ослабление силы

рук. Хотя все движения рук и возможны, но движения их, в особенности вверх, за голову и кзади, за спину, крайне слабы и вызывают обыкновенно общую усталость. Фарадическая и гальваническая возбудимость мышц не изменена; лишь в мышцах лопаточных областей заметно некоторое ослабление электрической возбудимости. В походке заметных расстройств нет. На левой ноге два пальца согнуты и обнаруживают неподвижность суставов. Дыхание исключительно брюшное: грудная клетка почти вовсе не участвует в дыхании. Сухожильные рефлексы без существенных изменений, но при ударе молоточком по внутреннему краю нижнего угла лопатки не получается отраженного движения руки, бывающего у людей здоровых. Мочевой пузырь работает совершенно правильно. С давних пор больная страдает запорами. В матке — полип. В остальном ничего патологического.

За время наблюдения, продолжавшегося около 3 недель, больная принимала против тоски и сердцебиения бромистый натрий с кодеином и настойкой ландышей, а против бессонницы и запоров — бромистый хинин с ревенем; кроме того, были назначены общие спиртные растирания, тепловатые ванны в 28°Р. с солью и прижигания по позвоночнику, в верхней грудной области. Под влиянием этого лечения тоска стала значительно меньше, сердцебиение совершенно прекратилось, бессонница тоже прошла, запоры уменьшились. Неповоротливость же спины и все другие явления остались без изменения.

Ш. Больной Г., 39 л., много раз падал и ушибал спину. 15 лет тому назад получил ушиб выюком в левое плечо, так что упал и не мог сам подняться. Кроме того, нужно упомянуть, что, служа с 1870 по 1888 г. составителем поездов, больной часто должен был работать с наклоненным туловищем. Мало помалу у него стало развиваться искривление позвоночника кзади, а несколько позднее, лет 10 назад, впервые появились и боли в туловище, руках и ногах. Боли эти частью были стрелявшие и блуждавшие, а частью сосредоточивались в локтевых и бедренных сочленениях, вследствие чего и признавались врачами за ревматические. Вследствие боли в суставах больной года 1½ ходил с трудом. Спустя год появились и поясничные боли; затем года четыре спустя к поясничным болям присоединились боли в боках, столь сильные, что больной почти не мог ездить на извозчиках вследствие тряски. Кроме того, временами бывали парестезии в подошвах, в виде щекотания.

Так как все боли, как упомянуто, признавались за ревматические, то в 1889 г. больной был послан из Казани врачами в Астрахань на Тинакские грязи, но, как и следовало ожидать, никакого улучшения на грязях не последовало; скорее даже боли обострились и общее состояние ухудшилось. Между прочим, после Тинакских грязей появились приступы

сердцебиения и боли в грудной доске и в левой ½ груди, продолжающиеся и по сие время. Суставные боли были еще прошлой зимой, но облегчились от горчичников и в настоящее время бывают лишь изредка и на минуту, не более. Чаще всего больного беспокоят теперь боли в пояснице и в боковых частях живота, бывающие приступами на довольно продолжительное время (до нескольких дней). С лета прошлого года, т. е., с год назад, больной стал замечать общую слабость, выражающуюся усталостью при ходьбе.

Мать больного, которой в настоящее время 70 лет, за последние 15 лет сгорбилась подобно сыну, причем и у нее по временам бывают боли в ногах и чувство щекотания в подошвах; отец больного, по-видимому, в чахотке; о других родных больной не может дать точных сведений.

12 мая 1891 г.: Среднего роста, довольно порядочного сложения, с умеренным развитием подкожного жира. Резкая горбатость спины с выпуклостью кзади, преимущественно в лопаточной области; вследствие этого голова, благодаря уравнивающему отклонению шеи вперед, кажется выдвинутой кпереди и слегка опущенной. В поясничной области ясного лордоза нет; скорее можно бы говорить об уплощении поясничной части хребта. Так как бы несколько выдвинут вперед, и потому живот кажется выпяченным. Передняя часть груди резко уплощена и даже кажется несколько вдавленной. Лопатки заметно выстоят кзади вследствие исхудания мышц. Дыхание исключительно брюшное, вследствие чего живот в верхней его части постоянно втягивается и выпячивается. Грудная же клетка при дыхании остается неподвижной; даже и при усиленном вдыхании она не принимает заметного участия в дыхательных движениях. Вместе с тем обращает на себя внимание поразительная неподвижность позвоночника, который не сгибается ни взад, ни вперед, ни вправо, ни влево. При попытках согнуться больной лишь слегка сгибает туловище. Движения головы кверху ясно ограничены. В лежачем положении разгибания позвоночника не происходит. По заявлению больного, сгибать спину ему что-то не дает, несмотря на то, что при попытках к сгибанию особенной боли в позвоночнике он не чувствует. При постукивании позвоночника особенной болезненности не обнаруживается; лишь в нижней грудной области чувствуется при этом некоторая боль в глубине. Больной заявляет, что его туловище как бы клонит вперед и что ему трудно выпрямиться и приподнять голову. Вместе с тем он жалуется на общую слабость и слабость ног в частности. Хотя походка его и не представляется резко расстроенной, но, вследствие неподвижности позвоночника при ходьбе и стоянии, колени подгибаются; а потому, и сама походка кажется совершенно своеобразной. Благодаря той же неподвижности позвоночника и частью вследствие слабости

ног, больному трудно подниматься с постели и даже со стула; при этом больной обыкновенно помогает себе руками. В особенности трудно больному вставать после долгого сидения. При этом вставании почти всегда появляется боль то в пояснице, то в боках. Мышцы рук и ног худы и дряблы на ощупь. Болевая и осязательная анестезия на спине, начиная с области 2-го грудного и до области нижних поясничных нервов, но на уровне 11-12 грудного нерва чувствительность значительно лучше, нежели в выше и ниже лежащих областях и может даже считаться повышенной. При этом на левой стороне спины чувствительность вообще притуплена более, нежели на правой. На ягодицах и в нижних конечностях чувствительность сохранена; в плечевых же областях замечается некоторое притупление болевой чувствительности. На груди, ниже области 2-го грудного нерва, хотя и обнаруживается анестезия, но в значительно меньшей степени, нежели на спине. На животе нижняя граница анестезии определяется линией, идущей над остями подвздошных костей, ниже пупка приблизительно пальца на три.

Из субъективных расстройств обращают на себя внимание почти постоянное чувство как бы электризации в шейной области, направляющееся от головы вниз; затем ощущение тяжести в груди («как бы доска положена на грудь») и чувство опоясывания, появившееся за последнее время. Кроме того, во время сидения и лежания больной испытывает почти постоянное неприятное щекотание в подколенных областях, при усилении которого он невольно делает иногда дергающее движение ног (судорожное сокращение). Подобное же щекотание ощущается и в локтях, причем больной нередко, чтобы облегчить себя, тоже производит дергающие движения рукой. Далее, у него «мозжат» голени, в особенности после ходьбы. С другой стороны, при сидении или неловком шаге чувствуется некоторая боль в области бедренного нерва, под *Poupart*'овой связкой, с той или другой стороны, но более с левой. При давлении в этой области действительно обнаруживается болезненность. Позвоночник при постукивании безболезнен, кроме области, соответствующей уровню 11 и 12 позвонков, где сильное постукивание сопровождается ясною болью. На этом же уровне чувствуется глубокая боль и при давлении по обеим сторонам позвоночника, причем всегда является и потребность вдохнуть или спереть воздух в груди, как бы для облегчения болезненного ощущения. Точно также чувство боли в вышеуказанных областях и та же своеобразная потребность спереть воздух в груди появляются и при езде на извозчике. Органы чувств без изменений; зрачки несколько неравномерны, но на свет реагируют правильно. Деятельность мочевого пузыря не нарушена. С некоторых пор заметна половая слабость. Коленные рефлексы на обеих сторонах повышены.

Во время наблюдения, продолжавшегося около

недели, больной принимал йодистый калий и хинин с фенацетином. Кроме того, производились прижигания по позвоночнику прибором *Paquelin*'а. Существенного улучшения за такой короткий срок, конечно, последовать не могло, но прижигания, все-таки, несомненно, на некоторое время облегчали признаки раздражения чувствительных нервов.

В дополнение к приведенным наблюдениям считаю необходимым заметить, что еще прежде я наблюдал 2 больных с подобными же явлениями, но, к сожалению, не сохранил о них подробных записей. Тем не менее, в связи с предыдущими наблюдениями и эти случаи не лишены интереса.

В одном из них у душевно больного более 10 лет существовала выпуклая горбатость позвоночного столба в плечевой и шейной областях, достигавшая такой степени, что подбородок почти прикасался к грудной доске. При этом совершенно безболезненный позвоночный столб отличался полной неподвижностью: больной не мог не только повертывать туловища, но даже повертывать и выпрямлять голову, вследствие чего он производил впечатление человека, с упорством смотрящего на свои ноги. Достойно также внимания, что грудная клетка не принимала никакого участия в дыхании, которое совершалось, исключительно благодаря сокращениям грудобрюшной преграды. Чувствительность была значительно притуплена почти на всей поверхности тела, в особенности же в области шеи, спины и боковых частей груди. Мышечная сила рук была заметно ослаблена. О субъективных ощущениях больной не мог давать показаний вследствие своего психического расстройства. Анамнеза получить не удалось. Больной умер от присоединившейся бугорчатки легких; вскрытия не было.

В другом случае были явления *paralysis agitans* и вместе с тем крайне резкая горбатость позвоночника в грудной и шейной областях, благодаря чему голова в сидячем и стоячем положениях представлялась опущенной прямо вниз, а взор устремлялся в пол. При этом замечалась поразительная неподвижность; позвоночного столба: больной был лишен возможности сгибать и поворачивать туловище в стороны в сидячем или стоячем положениях, не мог поднимать головы и только слегка двигал ей в стороны. По той же причине больной не мог без посторонней помощи повертываться в постели с одного бока на другой или переменить лежачее положение на сидячее; вставать же на ноги он мог, только помогая себе руками. В чувствительной сфере у больного наблюдались частые и разнообразные парестезии в области спины, груди и рук и ясное притупление чувствительности преимущественно на спине. Вместе с тем бросалось в глаза общее исхудание, в особенности же мышц лопаточных областей. Боли в позвонках не было ни при постукивании, ни при попытках сгибания. Дыхание было исключительно брюшным. Сила рук значительно

ослаблена; да, и в ногах заметна была паретическая слабость. Коленные рефлексы с обеих сторон были повышены. С течением времени паретическая слабость рук и ног значительно усилилась, и развились сгибательные сведения нижних, а затем и верхних конечностей. В последствии, как я слышал, больной умер от какого-то осложнения, причем вскрытия сделано не было. К сожалению, в этом случае причина, вызвавшая одеревенелость и искривление позвоночника, как и в предыдущем случае, осталась не выясненной; явления же *ragalysis agitans* впервые начали обнаруживаться, как это часто случается с подобными больными, после внезапного и сильного душевного потрясения.

Из приведенных наблюдений ясно, что тяжесть болезни у моих больных была далеко неодинакова. Наименее тяжелую картину представляла первая больная, у которой заболевание в тоже время было и более свежее по времени; последний же случай следует признать самым тяжелым. Тем не менее, не подлежит сомнению, что во всех приведенных случаях мы имели одно и тоже заболевание. В этом убеждает нас то, что во всех случаях картина и развитие болезни представляли много общего. Так, почти во всех случаях существовали: 1) большая или меньшая неподвижность или, по крайней мере, недостаточная подвижность всего или только известной части позвоночного столба при отсутствии в нем резкой болезненности при постукивании и сгибании; 2) дугообразное искривление позвоночника кзади, преимущественно в верхней грудной области, причем голова представлялась выдвинутой вперед и опущенной; 3) паретическое состояние мышц туловища, шеи и конечностей, большей частью с небольшой атрофией спинных лопаточных мышц; 4) притупление чувствительности, преимущественно в области разветвления кожных ветвей спинных и нижних шейных нервов, а иногда и поясничных; наконец 5) разнообразные признаки раздражения со стороны тех же нервов, в виде парестезий, даже местных гиперестезий и болей в спине и в шейной области, а также в конечностях и в позвоночном столбе; в последнем в особенности при долговременном сидении. В некоторых случаях были, очевидно, и признаки раздражения со стороны двигательных нервов. Так, в одном случае был род судорожного подергивания рук и ног, появлявшегося вслед за чувством щекотания в локтевых и подколенных областях; в другом случае имелись сведения верхних и нижних конечностей.

Что касается до этиологии болезни, то выдающимися причинами в тех трех случаях, в которых имеются анамнестические данные, были наследственность и травматическое повреждение спины. Последнее, очевидно, играло существенную роль в развитии болезни в 2 случаях; к сожалению, в третьем случае при собирании анамнеза на это обстоятельство не было обращено внимания больного;

и потому остается неизвестным, не имела ли эта причина и в данном случае известного значения? Наследственность отмечена во всех трех случаях. В дальнейшем обсуждении вышеприведенных наблюдений прежде всего возникает вопрос о причине искривления позвоночного столба. Так как об английской болезни здесь не может быть и речи, то уже из того обстоятельства, что во всех случаях было дугообразное, а не угловое искривление позвоночника и не было сколько нибудь резкой местной болезненности его при давлении и постукивании, следует заключить, что мы имели дело с т. наз. мышечным искривлением позвоночника. Мышечные формы искривления позвоночного столба, как мы знаем в свою очередь, делятся по своему происхождению на привычные, ревматические и паралитические. О привычном искривлении позвоночника в моих случаях, конечно, не может быть и речи. Хотя некоторые больные и указывали, что им приходилось много нагибаться при своих занятиях, но, без сомнения, правильное всего смотреть на эти объяснения, лишь как на желание больных подыскать наиболее доступную их пониманию причину для искривления позвоночного столба. Дело в том, что другие проявления болезни, как то: боли, парестезии, анестезии, паретическая слабость, заметная, хотя и слабая атрофия мышц, неподвижность позвоночного столба и совершенная невозможность произвольного его выпрямления положительно исключают мысль о привычном искривлении позвоночника. Надо думать поэтому, что указываемая некоторыми из больных необходимость частого сгибания, спины, быть может, до некоторой степени только способствовала усилению искривления; основная же причина этого искривления во всяком случае должна быть иная. С другой стороны, в моих случаях не может быть речи и о ревматическом мышечном искривлении, которое обыкновенно развивается более или менее быстро, почти внезапно, после простуды, одновременно с болями в спине, причем исправление кривизны позвоночного столба становится невозможным даже и на короткое время вследствие болей, появляющихся при малейшем сокращении произвольных мышц. Таким образом, путем исключения я прихожу к выводу, что в описанных выше случаях горбатость, по всей вероятности, обусловлена параличной слабостью мышц спины. В пользу этого, без сомнения, говорят паретическая слабость в мышцах шеи, спины и конечностей (в особенности верхних), анестезия кожи и некоторая атрофия спинных мышц. Но в обыкновенных случаях паралитической горбатости имеются два существенно важные и характерные признака, отличающие это заболевание от всех других форм горбатости: отсутствие боли и неспособность выпрямлять позвоночник вследствие паралича мышц¹. В моих же

¹ Eulenburg, Real Encyclopedie, т. XI, стр. 553.

случаях были на лицо боли и парестезии в области спины, шеи и отчасти в конечностях, а невозможность выпрямления позвоночного столба обуславливалась, по видимому, не столько параличной слабостью мышц, сколько неподвижностью самого позвоночного столба. В самом деле, мои больные одинаково не могли ни выпрямлять, ни сгибать своего позвоночника в грудной области, так что при необходимости они нагибались всем туловищем, и при том всегда в несовершенной степени. Точно также и боковые повороты позвоночника были резко ограничены, или почти совсем невозможны. Достоин внимания, что, несмотря на значительную горбатость позвоночника кзади, не было заметного лордоза поясничной части или, по крайней мере, не было такого лордоза, как в обыкновенных случаях горбатости, зависящей от паралича спинных мышц².

Очевидно в моих случаях была не простая параличная горбатость, т. е., не горбатость, обусловленная параличом спинных мышц, подобно описанной, напр., *Eulenburg*'ом, а совершенно своеобразное заболевание, поразившее не только нервы шейных и спинных мышц и частью мышц конечностей, но также и самый остов позвоночного столба. Спрашивается, что же это за поражение?

Вопроса этого нельзя, конечно, решить с положительностью до тех пор, пока случаи, подобные вышеприведенным, не будут исследованы и патологоанатомически. Тем не менее, руководясь клиническими данными, я желал бы высказать здесь свои соображения о патогенезе болезни, причем я хорошо сознаю, что соображения эти не могут иметь иного значения, как гипотезы, нуждающейся в патологоанатомической проверке.

Прежде всего необходимо иметь в виду, что ранние признаки болезни: чувство тяжести головы и невозможность поддерживать туловище в прямом направлении, поэтому уже в ранних периодах болезни развивается искривление позвоночника кзади. Рядом с этим, очень рано же появляются и признаки раздражения со стороны шейных и спинных нервов, поражением которых, без сомнения, объясняются не только вышеуказанные паретические расстройства, с течением времени все более и более усиливающиеся, но и небольшая атрофия пораженных мышц. Но так как в то же время развивается и поразительная малоподвижность позвоночного столба, то, очевидно, что болезненный процесс, гнездясь в позвоночном канале, должен вовлекать в страдание одновременно, как соединительнотканые части позвоночника, способствующие его движению, так и корешки, дающие начало спинным и шейным нервам.

² См., напр., известный случай *Eulenburg*'а.

На основании всех этих данных можно предположить, что в описываемых случаях мы имеем самостоятельно развивающийся разлитой хронический процесс в областях соседних с твердой оболочкой спинного мозга: по всей вероятности, разлитое хроническое воспаление окружающей ее клетчатки и наружных слоев самой твердой оболочки, обуславливающее, с одной стороны, обширные плотные сращения твердой оболочки с телами позвонков и связками, а, с другой, сдавливание выходящих корешков. Этими 2 причинами удовлетворительно объясняются, как неподвижность позвоночного столба или его одеревенелость, так и признаки раздражения спинномозговых корешков, парез шейных и спинных мышц, с нерезко выраженной атрофией в них, а также и бывающий иногда парез мышц верхних конечностей. Возможно, конечно, что с течением времени может присоединиться и поражение самого спинного мозга, как последствия его сдавливания. Этим, по всей вероятности, и объясняется бывшая в третьем случае местная болезненность позвоночника на уровне 11 и 12-го грудных позвонков, паретическая слабость ног и усиление сухожильных коленных рефлексов.

С вышесказанным предположением о патологоанатомической основе поражения вполне согласуется и этиология страдания. Мы видели, что кроме наследственности, предрасполагающей к заболеванию, травма спины играет роль важной непосредственной причины; и нельзя отрицать, что именно травма может сделать для нас легко понятным происхождение разлитого воспалительного процесса в клетчатке, окружающей твердую оболочку спинного мозга.

Что же касается до течения этого своеобразного болезненного процесса, то все больные, относительно которых имелись анамнестические сведения, единогласно свидетельствуют, что болезнь развивалась, хотя и медленно, но по-видимому прогрессивно. Вероятно, в дальнейшем течении она оканчивается параличами и сведениями: по крайней мере, так можно заключить из третьего и пятого случаев, представлявших более развитую форму, нежели остальные.

Относительно лечения мои наблюдения, к сожалению, слишком неполны, чтобы можно было сделать какие-либо заключения. Могу лишь отметить благотворное влияние местных отвлекающих, в виде прижигания прибором *Pacquelin*'а, на субъективные болезненные ощущения. Руководясь чисто теоретическими соображениями, можно было бы испытать и подвешивания, но я, к сожалению, не имел возможности применить этот способ в моих случаях.

ИНФОРМАЦИЯ

Рекомендации EULAR по лечению системной красной волчанки*

G. Bertsias¹, J. Ioannidis², J. Boletis³, S. Bombardieri⁴, R. Cervera⁵, C. Dostal⁶, J. Font⁵, I. Gilboe⁷, F. Houssiau⁸, T. Huizinga⁹, D. Isenberg¹⁰, C. Kallenberg¹¹, M. Khamashta¹², J. Piette¹³, M. Schneider¹⁴, J. Smolen¹⁵, G. Sturfelt¹⁶, A. Tincani¹⁷, R. van Vollenhoven¹⁸, C. Gordon¹⁹ and D. Boumpas¹.

¹Университет Критской Школы Медицины, Коринф, Греция; ²Университет Школы Медицины г.Янина, Греция; ³Госпиталь Laiko, Афины, Греция; ⁴Университет г.Пиза, Италия; ⁵Клинический госпиталь г.Барселона, Испания; ⁶Институт ревматологии, Прага, Чешская Республика; ⁷Госпиталь Rikshospitalet, Осло, Норвегия; ⁸Больница Университета Saint-Luc, Брюссель, Бельгия; ⁹Медицинский Университет г.Лейден, Нидерланды; ¹⁰ Университетский Колледж Госпиталя г.Лондон, Объединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии; ¹¹Медицинский Университет г.Гронинген, Нидерланды; ¹² Госпиталь St Thomas', Лондон, Объединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии; ¹³Больница Pitie'-Salpêtrière, Париж, Франция; ¹⁴Университет Heinrich-Heine, Дюссельдорф, Германия; ¹⁵Медицинский Университет г.Венна, Австрия; ¹⁶Университетский Госпиталь г.Лунд, Швеция; ¹⁷Больница г.Брешиа, Италия; ¹⁸Каролинский Университетский Госпиталь, Сольна, Швеция; ¹⁹ Университет г.Бирмингем, Объединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии.

93

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание с мультивариабельными проявлениями, течением и прогнозом, характеризующееся развитием обострений и ремиссий. Около полумиллиона человек в Европе и четверти миллиона — в США страдают (СКВ) [1]. Большую часть пациентов составляют женщины детородного возраста (от 30 до 50 на 100.000 человек). Благодаря системности поражения, в курации подобных пациентов участвуют врачи многих специальностей: ревматологии, невропатологии, нефрологии и т.д. [2, 3]. Для исключения фрагментации и оптимизации интегрированного подхода к ведению ревматических пациентов Европейская Лига Против Ревматизма (EULAR) разработала рекомендации по терапии СКВ.

В комитет EULAR входили 19 врачей различных специальностей, а также эпидемиолог и математик (статист). Были выбраны следующие направления рекомендаций: диагностика, прогноз, лечение СКВ, антифосфолипидного синдрома (АФС), психоневрологические проявления СКВ и их терапия, беременность при СКВ, терминальная почечная недостаточность и ее терапия. Члены комитета EULAR обсудили каждый вопрос, достигли консенсуса и со-

поставили его с данными современной литературы.

12 ключевых рекомендаций:

1. Дискоидные очаги [4], артриты [5], серозит [6], поражение почек [7, 8], неврологические проявления (судороги и психоз) [9], лабораторные (анемия [10, 11], тромбоцитопения [12], лейкопения [13], гиперкреатининемия [7], протеинурия) и иммунологические нарушения (снижение уровня С3-компонента комплемента, наличие антитела к двуспиральной ДНК (аДНК), анти-Ro/SSA, анти-La/SSB антител, антифосфолипидных антител (аФЛ), анти-РНП) отражают вовлечение в патологический процесс жизненно важных органов и систем и могут прогнозировать исход болезни. Для уточнения характера и объема поражения центральной нервной системы (ЦНС) и почек возможно проведение МРТ головного мозга и биопсии почек.

*Примечание: статья EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. G. Bertsias, J. P. A. Ioannidis, J. Boletis et al. Ann Rheum Dis 2008; 67; 195-205 впервые была опубликована в On-line версии журнала Annals of the Rheumatic Diseases 15 июля 2007г.

2. Параметры, которые могут быть полезны для контроля и наблюдения за пациентами с СКВ, включают характер и обширность поражения кожи, артриты, серозит, неврологические проявления, показатели общего анализа крови, уровни С3/С4, анти-С1q, аДНК и индексы активности СКВ.

3. Пациенты с СКВ входят в группу риска развития сопутствующих заболеваний, как вследствие самой СКВ, так и вследствие терапии. Это такие заболевания, как инфекции (особенно, мочевого), атеросклероз, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, остеопороз, асептический некроз и онкология (особенно, не-Ходжкинская лимфома). Необходимо минимизировать факторы риска, проводя диспансерное наблюдение за пациентами.

4. При отсутствии поражения жизненно важных органов и систем в терапии СКВ необходимо применять только антималярийные препараты и глюкокортикоиды (ГК). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут применяться у пациентов с СКВ с осторожностью короткими курсами с учетом противопоказаний. При отсутствии ответа на проводимую терапию или невозможности снижения дозы ГК до поддерживающей в течение длительного времени, необходимо подключать к терапии иммуносупрессивные препараты, такие как азатиоприн, мофетила микофенолат и метотрексат.

5. Немедикаментозные методы лечения СКВ включают применение фотозащитных средств, изменение образа жизни (отказ от курения, снижение веса, занятия спортом). Сопутствующая терапия (низкие дозы аспирина, препараты кальция и витамина Д3, бисфосфонаты, статины, гипотензивные средства, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента) направлена на профилактику и лечение коморбидных состояний, а также осложнений ГК. Остается открытым вопрос о применении эстроген-содержащих препаратов (пероральных противозачаточных средств, заместительной гормональной терапии).

6. Диагностическое обследование больных СКВ с психоневрологической симптоматикой должно включать те же диагностические тесты и исследования, которые проводятся у неревматических пациентов с подобными симптомами поражения ЦНС.

7. Больные СКВ при наличии таких психоневрологических проявлений в рамках СКВ, как неврит зрительного нерва, острое помутнение сознания или кома, поражение черепно-мозговых нервов, периферическая нейропатия, психоз, поперечный миелит и/или миелопатия, должны получать иммуносупрессивную терапию.

8. Рекомендации по беременности при СКВ разработаны в отношении и матери, и ребенка. Пациентки с СКВ не отличаются по фертильности от здоровых женщин, однако, беременность может спровоцировать повышение активности заболевания. Женщины с гломерулонефритом и позитивны-

ми аФЛ при повышенном риске развития эклампсии требуют более внимательного подхода врача в наблюдении и выборе тактики лечения. Наличие нефрита, аФЛ и анти-Ro и анти-La антител связано с повышенным риском самопроизвольного аборта, мертворождения, преждевременного родоразрешения, задержки внутриутробного развития плода, а также полной поперечной блокады сердца новорожденных. Во время беременности возможен прием таких препаратов, как преднизолон, гидроксихлорохин, низких доз аспирина, но противопоказан прием циклофосфана, метотрексата и мофетила микофенолата.

9. В качестве первичной профилактики тромбозов или потери беременности при СКВ необходим прием низких доз аспирина. Кроме того, у таких пациенток необходимо учитывать и другие факторы риска тромбозов, например, применение эстроген-содержащих препаратов. При вторичном (на фоне СКВ) АФС для профилактики тромбозов у небеременных пациенток применяются пероральные антикоагулянты. Для предотвращения потери плода на фоне аФЛ-позитивности при СКВ необходимо назначать низкие дозы аспирина в комбинации с низкомолекулярными гепаринами.

10. Независимо друг от друга, биопсия почек, проба Реберга, исследование мочевого осадка позволяют оценить эффективность проводимого лечения, однако, все они должны интерпретироваться вместе. Изменения в иммунологическом анализе крови (уменьшение иммунологической активности) не являются показателями эффективности терапии и должны использоваться только в качестве дополнительной информации.

11. Для предупреждения прогрессирования гломерулонефрита и развития терминальной стадии почечной недостаточности необходимо назначать ГК в комбинации с иммуносупрессивными препаратами. Доказана эффективность пульс-терапии циклофосфамидом (ЦФ), однако, этот препарат имеет ряд серьезных побочных эффектов. Другой препарат для лечения волчаночного нефрита, сопоставимый по эффективности с ЦФ, но менее токсичный, мофетила микофенолат (ММФ). Недостаточный «ответ» пациента на проводимое лечение в течение 6 месяцев требует усиления терапии. Для профилактики обострений больные СКВ должны находиться на диспансерном наблюдении у ревматолога.

12. Методом лечения терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с волчаночным нефритом является гемодиализ и/или трансплантация почек.

Комитет EULAR признал, что исторически закрепившееся название болезни «волчанка», может вызывать негативизм у больного, ассоциирующего это слово с более тяжелым вариантом болезни. Очень важно формирование грамотного образования пациента и психологической поддержки в семье. Вероятно, в будущем речь пойдет об изменении названия СКВ.

Клинические комментарии к рекомендациям:

Клинические анализ крови и мочи, а также иммунологический анализ крови в сочетании с физикальным исследованием (выявление высыпаний, артритов, серозита, судорожного синдрома, психоза) являются критериями оценки вовлечения органов и систем в патологический процесс [14-16]. Для уточнения характера и объема поражения почек и ЦНС, пациентам с СКВ показано проведение МРТ головного мозга и биопсии почек. Для оценки степени активности заболевания применяются индексы активности: BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Scale), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure) and SLEDAI (the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Также учитываются вновь возникшие симптомы, такие как поражение кожи [17], артриты, серозит, изменения в общих анализах крови (анемия, тромбоцитопения, лимфопения [18, 19]) и мочи, в иммунологическом анализе крови [18-20]. На настоящий момент не известна степень изменений в иммунологическом анализе крови, которая необходима для интенсификации лечения. Врач, который усиливает терапию, ориентируясь только, например, на повышении уровня аДНК [21, 22], рискует необоснованно увеличить дозу препаратов, но предотвратит возможное обострение [23]. В подобных случаях эксперты советуют больше ориентироваться на клинические проявления болезни.

Сопутствующая патология.

Риск смерти у пациентов с СКВ в 5 раз выше, чем в здоровой популяции [24]. Причинами осложненного течения и летальности при СКВ являются инфекции [8, 25], артериальная гипертензия [26], дислипидемия [26, 27], сахарный диабет [26], атеросклероз [27, 28], ишемическая болезнь сердца [29], остеопороз [30], асептические некрозы костей [31] и определенные виды рака (не-Ходжкинская лимфома, рак легкого и гепатобилиарной системы) [32]. Лечащий врач должен быть всегда «настороже» в отношении возможной сопутствующей патологии, быстро оценить ситуацию и дать рекомендации для ее уточнения, профилактики или лечения.

Лечение основного заболевания.

Лечение СКВ без вовлечения жизненно важных органов и систем необходимо проводить с помощью ГК и антималярийных препаратов. При отсутствии ответа на ГК или невозможности снижения дозы до поддерживающей, необходимо подключить к терапии цитостатические препараты, такие как азатиоприн, ММФ или метотрексат. В тоже время, комитет EULAR акцентирует необходимость разумного применения этих средств, учитывая их токсичность.

Сопутствующая терапия.

Для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентам с СКВ необходимы снижение веса, отказ от курения, применение фотозащитных средств, а также занятия спортом. Доказано, что применение защитного крема помогает предотвратить поражение кожи после инсоляции

[33]. Больные СКВ, принимающие ГК, должны получать низкие дозы аспирина, особенно, если у них есть положительные аФЛ или, по крайней мере, один фактор риска атеросклероза [34]. Препараты кальция и витамина Д3 помогают защитить пациентов, длительно получающих ГК, от потери костной массы [35]. Также в лечении остеопороза при СКВ хорошо себя зарекомендовали бисфосфонаты. Беременность возможна только через 6 месяцев после отмены последних. Несмотря на то, что эстроген-содержащие препараты входят в список средств, потенциально опасных в отношении обострения СКВ, два рандомизированных исследования показали, что пероральные контрацептивы не способствуют повышению активности болезни во время ее ремиссии [36]. Доказано, что заместительная гормонотерапия гораздо лучше влияет на минеральную плотность костей, по сравнению с плацебо и кальцитриолом, не вызывая обострения СКВ [37]. Однако прежде, чем назначить противозачаточные средства, необходимо еще раз «взвесить все за и против», в том числе из-за опасности развития тромбозов.

Психоневрологические проявления СКВ.

Психиатрические и/или неврологические нарушения у пациентов с СКВ встречаются довольно часто и могут быть связаны как с самой болезнью, так и с развитием побочного действия ГК. При поражении ЦНС больные СКВ должны получать тот же диагностический комплекс исследований [38, 39], что и неревматические пациенты с подобной симптоматикой.

Поражение нервной системы при СКВ нередко сопутствует высокой активности заболевания. Существуют несколько механизмов развития психоневрологической волчанки: иммуно-опосредованное возбуждение нейронов/ их повреждение/ смерть, демиелинизация (обычно курабельна иммуносупрессивными препаратами) и/или ишемическое повреждение (из-за микроангиопатии, тромбоза или эмболии), которое обычно бывает при позитивных аФЛ. При подозрении на воспалительный генез поражения ЦНС в рамках СКВ (например, при неврите зрительного нерва, острой потере сознания и поперечном миелите) к терапии необходимо подключить цитостатики [40].

Беременность и СКВ.

Пациентки с СКВ не отличаются по фертильности от здоровых женщин [41], но беременность может спровоцировать повышение активности заболевания, чаще вызывая поражения кожи, суставов и гематологические нарушения [42]. Больные с нефритом [43] и аФЛ [44] требуют большего внимания со стороны лечащего врача для своевременной диагностики возможной преэклампсии. Эти пациентки входят в группу повышенного риска развития самопроизвольного аборта, мертворождения, преждевременного родоразрешения [45, 46], задержки внутриутробного развития плода [47]. Еще одно осложнение беременности при СКВ - полная попе-

речная блокада сердца новорожденных связана наличием anti-Ro/SSA или anti-La/SSB антителами [48]. Существуют данные о применении во время беременности при СКВ азатиоприна и циклоспорина А, однако, эффективность и безопасность такой терапии не доказана. При беременности можно назначать низкие дозы аспирина, ГК и гидроксихлорохин [49] и противопоказаны такие препараты как циклофосфамид, метотрексат, мофетила микофенолат.

АФС.

Низкие дозы аспирина при СКВ оказывает профилактическое действие в отношении тромбозов при наличии позитивных аФЛ. У небеременных пациенток с СКВ и АФС профилактика тромбозов осуществляется с помощью оральных антикоагулянтов. При первом эпизоде венозного тромбоза комитет EULAR рекомендует поддержание искусственной гипокоагуляции на уровне МНО 2,0–3,0. В случае артериального или рецидивирующих венозных тромбозов необходима более интенсивная гипокоагуляция при МНО 3,0–4,0 [50]. Для профилактики потери плода при СКВ и АФС показан прием низкомолекулярных гепаринов и низких доз аспирина [51].

Волчаночный нефрит.

Оценивать функциональную способность почек, степень их поражения и эффективность терапии необходимо комплексно по представленным результатам биопсии почки, исследования мочевого осадка и пробы Реберга. Повторная биопсия почки имеет прогностическую ценность в отношении эффективности терапии [52], но ее инвазивность ограничивает ее применение. Иммунологические нарушения не обладают прогностической ценностью. При развитии нефрита

терапия должна проводиться ГК в сочетании с цитостатиками [53]. ЦФ [54] и ММФ [55] эффективны в отношении нефрита, но ЦФ более токсичен. Одним из осложнений его терапии является нарушение овуляции [56]. EULAR рекомендует начинать терапию волчаночного нефрита с ММФ и, при отсутствии нормализации креатинина крови и снижения протеинурии до 1г/сут [57] в течение 6 месяцев, интенсифицировать терапию. Пациенты, невосприимчивые к ЦФ, могут «ответить» на введение ритуксимаба [58]. СКВ — неизлечимое заболевание и даже современные лекарственные препараты не способны полностью контролировать процесс. У 30 % пациентов на фоне ремиссии развиваются обострения, которые приводят к прогрессивной потере почечной функции и развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [59]. Трансплантация почек — альтернативный метод лечения при терминальной стадии ХПН.

Настоящие рекомендации осветили только некоторые проблемы курации пациентов с СКВ. Многие вопросы остались нерешенными, (например, первичная профилактика сопутствующих заболеваний, безопасность терапии или ее финансовые аспекты) и комитет EULAR подчеркивает необходимость создания международных «сетей» для проведения клинических исследований. Рекомендации будут обновляться каждые три года с учетом новых данных и результатов исследований.

Статья подготовлена по материалам сайта
Medscape Medical News Н.В. Середавкиной

ЛИТЕРАТУРА

1. Jonsson H., Nived O., Sturfelt G. et al. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval. *Br. J. Rheumatol.*, 1990, 29, 185–188.
2. Boumpas D. T., Austin H. A. 3rd, Fessler B. J. et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 122, 940–950.
3. Boumpas D. T., Fessler B. J., Austin H. A. 3rd et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 123, 42–53.
4. Mok C. C., Lee K. W., Ho C. T., et al. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39, 399–406.
5. Mikdashi J., Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43, 1555–1560.
6. Font J., Cervera R., Ramos-Casals M. et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2004, 33, 217–230.
7. Alarcon G. S., McGwin G. Jr., Bastian H. M. Bastian et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis. Rheum.*, 2001, 45, 191–202.
8. Cervera R., Khamashta M. A., Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82, 299–308.
9. Manger K., Manger B., Repp R. et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 1065–1070.
10. Austin H. A. 3rd, Boumpas D. T., Vaughan E. M. et

- al. et al. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney. Int.*, 1994, 45, 544-550.
11. Alarcon G. S., McGwin G. Jr., Bartolucci A. A. Bartolucci et al. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 2797-2806.
12. Petri M. Hopkins Lupus Cohort. 1999 update. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 2000, 26, 199-213.
13. Cook R. J., Gladman D. D., Pericak D. et al. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 1892-1895.
14. Urowitz M. B., Gladman D. D. Measures of disease activity and damage in SLE. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 1998, 12, 405-413.
15. Strand V. Clinical trial design in systemic lupus erythematosus: lessons learned and future directions. *Lupus*, 2004, 13, 406-411.
16. Stoll T., Sutcliffe N., Mach J. et al. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus-a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43, 1039-1044.
17. Zecevic R. D., Vojvodic D., Ristic B. et al. Skin lesions-an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus*, 2001, 10, 364-367.
18. Mirzayan M. J., Schmidt R. E., Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39, 1316-1319.
19. Ziakas P. D., Giannouli S., Zintzaras E. et al. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 1366-1369.
20. Ho A., Barr S. G., Magder L. S. et al. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 2350-2357.
21. Illei G. G., Takada K., Parkin D. et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 995-1002.
22. Swaak A. J., Groenwold J., Bronsveld W. Predictive value of complement profiles and anti-dsDNA in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 1986, 45, 359-366.
23. Bootsma H., Spronk P., Derksen R. et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1995, 345, 1595-1599.
24. Abu-Shakra M., Urowitz M. B., Gladman D. D. et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 1265-1270.
25. Mok C. C., Mak A., Chu W. P. et al. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)*, 2005, 84, 218-224.
26. Bruce I. N., Urowitz M. B., Gladman D. D. et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 3159-3167.
27. Asanuma Y., Oeser A., Shintani A. K. et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 2407-2415.
28. Jimenez S., Garcia-Criado M. A., Tassies D. et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44, 756-761.
29. Bjornadal L., Yin L., Granath F. et al. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J. Rheumatol.*, 2004, 31, 713-719.
30. Gilboe I. M., Kvien T. K., Haugeberg G. et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 110-115.
31. Gladman D. D., Urowitz M. B., Chaudhry-Ahluwalia V. et al. Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, 761-765.
32. Bernatsky S., Boivin J. F., Joseph L. et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 1481-1490.
33. Stege H., Budde M. A., Grether-Beck S. et al. Evaluation of the capacity of sunscreens to photoprotect lupus erythematosus patients by employing the photoprovocation test. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 2000, 16, 256-259.
34. Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemostasis.*, 2006, 4, 295-306.
35. Sambrook P., Birmingham J., Kelly P. et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1747-1752.
36. Petri M., Kim M. Y., Kalunian K. C. et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 2550-2558.
37. Bhattoa H. P., Bettembuk P., Balogh A. et al. The effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos. Int.*, 2004, 15, 396-404.
38. Mitsikostas D. D., Sfrikakis P. P., Goadsby P. J. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain*, 2004,

- 127, 1200-1209.
39. Carlomagno S., Migliaresi S., Ambrosone L. et al. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J. Neurol.*, 2000, 247, 273-279.
 40. Mok C. C., Lau C. S., Chan E. Y. et al. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 467-473.
 41. Balasch J., Creus M., Fabregues F. et al. Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. *Hum. Reprod.*, 1996, 11, 2310-2315.
 42. Hayslett J. P. The effect of systemic lupus erythematosus on pregnancy and pregnancy outcome. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1992, 28, 199-204.
 43. Nossent H. C., Swaak T. J.. Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J. Rheumatol.*, 1990, 17, 771-776.
 44. Carmona F., Font J., Azulay M. et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2001, 46, 274-279.
 45. Moroni G., Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J. Nephrol.*, 2003, 16, 161-167.
 46. Hardy C. J., Palmer B. P., Morton S. J. et al. Pregnancy outcome and family size in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38, 559-563.
 47. Lockwood C. J., Romero R., Feinberg R. F. et al. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 161, 369-373.
 48. Buyon J. P., Hiebert R., Copel J. et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 31, 1658-1666.
 49. Levy R. A., Vilela V. S., Cataldo M. J. et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*, 2001, 10, 401-404.
 50. Khamashta M. A., Cuadrado M. J., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 993-997.
 51. Empson M., Lassere M., Craig J. et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005, CD002859.
 52. Baldwin D. S., Gluck M. C., Lowenstein J. et al. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am. J. Med.*, 1977, 62, 12-30.
 53. Flanc R. S., Roberts M. A., Strippoli G. F. et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004, CD002922.
 54. Austin H. A. 3rd, Klippel J. H., Balow J. E. et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 614-619.
 55. Chan T. M., Li F. K., Tang C. S. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1156-1162.
 56. Illei G. G., Austin H. A., Crane M. et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann. Intern. Med.*, 2001, 135, 248-257.
 57. Liang M. H., Schur P. H., Fortin P. J. et al. The American college of rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54, 421-432.
 58. Van Vollenhoven R., Gunnarsson I. In lupus nephritis, the benefit of rituximab monotherapy, as opposed to rituximab plus cyclophosphamide combination therapy, remains uncertain: comment on the article by Sfrikakis et al. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 4050-4051 [author reply 1-2].
 59. Ioannidis J. P., Boki K. A., Katsorida M. E. et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.*, 2000, 57, 258-264.

Поступила 10.10.07

Список мероприятий по ревматологии на 2008 г.

31.01.08-3.02.08 — 32-й Скандинавский ревматологический конгресс.

Леви (Лапландия), Финляндия

06.03.08-08.08.08. — Конференция «Инфекция, ревматизм и аутоиммунитет».

Милан, Италия

08.03.08-14.03.08 — IBMS Рабочее совещание «Биология кости и терапевтические подходы».

Давос, Швейцария

31.03.08-4.04.08 — 25-й Ежегодный конгресс Британского ревматологического общества.

Брайтон, Великобритания

01.04.08-04.04.08 — V Школа ревматологов «Современные стандарты диагностики и лечения ревматических заболеваний».

Москва, Россия

09.04.08-12.04.08 — 8-й Европейский конгресс по фармако-экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза.

Стамбул, Турция

14.04.08-18.04.08 — 15-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва, Россия

05.05.08-7.05.08 — Всероссийская конференция «Инновационные технологии в ревматологии».

Нижний Новгород, Россия

07.05.08-10.05.08 — 7-й Европейский конгресс по волчанке.

Амстердам, Нидерланды

06.05.08-10.05.08 — 7-й Центральный Европейский конгресс по ревматологии.

Прага, Чехия

24.05.08-27.05.08 — 13-я Международная конференция по болезни Бехчета.

Поэрсбах, Австрия

24.05.08-24.05.08 — 35-й Европейский симпозиум по кальцификации тканей.

Барселона, Испания

08.06.08-13.06.08 — 2-я Международная конференция по остеоиммунологии: взаимосвязь иммунной и

костной систем.

Родос, Греция

11.06.08-14.06.08 — 9й Ежегодный конгресс Европейский ревматологической лиги.

Париж, Франция

03.07.08-4.07.08 — Научная конференция «Достижения отечественной ревматологии за 50 лет».

Москва, Россия

13.08.08-16.08.08 - Панамериканский конгресс ревматологов.

Гватемала, Гватемала

17.08.08-22.08.08 — 12й Всемирный конгресс по боли.

Глазго, Шотландия

12.09.08-16.09.08 — 30й Ежегодный конгресс Американского общества по изучению кости и минеральному обмену.

Монреаль, Канада

18.09.08-21.09.08 — Всемирный конгресс по остеоартрозу.

Рим, Италия

23.09.08-27.09.08 — 13-й Конгресс Азиатской ревматологической лиги.

Йокогама, Япония

06.10.08-08.10.08 — 3-й Российский конгресс по остеопорозу.

Екатеринбург, Россия

11.10.08-15.10.08 — Ревматология и сердечно-сосудистая медицина.

Стамбул, Турция.

24.10.08-29.10.08 — 72 Ежегодный конгресс Американской коллегии ревматологов.

Сан-Франциско, США.

04.11.08-06.11.08 — Ежегодная научно-практическая конференция ГУ Институт ревматологии РАМН.

Москва, Россия

03.12.08-07.12.08 — IOF Всемирный конгресс по остеопорозу.

Бангкок, Таиланд.

ЮБИЛЕЙ

Николай Васильевич Бунчук



100

В марте 2008 года исполняется 60 лет известному ревматологу, великолепному врачу и педагогу, руководителю лаборатории серонегативных спондилоартритов ГУ Института ревматологии РАМН, доктору медицинских наук Николаю Васильевичу Бунчуку.

Н.В. Бунчук является ведущим ученым — специалистом в области диагностики и лечения различных ревматических заболеваний, в первую очередь серонегативных спондилоартритов, ревматоидного артрита, ревматических болезней пожилого возраста. Медицинская общественность России хорошо знает и высоко ценит заслуги Н.В. Бунчука в изучении широкого круга воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника. Блестящий лектор, педагог и наставник, автор многочисленных научных статей и монографий, научный редактор фундаментальных справочников и руководств, Н.В. Бунчук внес заметный вклад в развитие отечественной ревматологии.

В 1972 г. после окончания 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова Н.В. Бунчук был зачислен в клиническую ординатуру в одну из лучших клиник страны при кафедре факультетской терапии 1-го Московского медицинского института. Первыми наставниками Николая Васильевича были выдающиеся врачи-терапевты: член-корр. РАМН З.А. Бондарь, профессора В.И. Маколкин, А.Л. Сыркин, а также В.Л. Узянова. В том же 1972 г. Н.В. Бунчук публикует свою первую научную работу, выполненную под руководством проф. А.Л. Сыркина.

В 1974 г. судьба сводит Н.В. Бунчука с лидером

отечественной ревматологии, академиком РАМН В.А. Насоновой. Новые идеи и перспективы захватывают молодого врача, и он становится младшим научным сотрудником Института ревматизма АМН СССР.

Первые научные работы Николая Васильевича были посвящены кардиальной патологии. Одним из первых в стране он описывает (совместно с В.В. Бобковым) эхокардиографическую картину пролапса митрального клапана и гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, подагру у больных с врожденными пороками сердца. Используя навыки, полученные в ординатуре, налаживает в Институте ревматизма плановую дефибрилляцию у больных с ревматическими пороками сердца и мерцательной аритмией. В последующие годы Н.В. Бунчук занимается фармакотерапией ревматоидного артрита, принимает участие в оценке эффективности новых противоревматических препаратов. В 1979 г. он защищает кандидатскую диссертацию «Применение иммуностимулятора левамизола в комплексной терапии ревматоидного артрита».

В 1982 г. Н.В. Бунчук избирается на должность старшего научного сотрудника. Основными направлениями научных исследований Николая Васильевича становятся ревматические заболевания, присущие пожилому возрасту — ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный артериит, болезнь Форестье. В течение 1986–1988 гг. под руководством Н.В. Бунчука на базе артрологического отдела Института ревматологии проводятся работы по созданию экспериментальной модели остеоартроза и клинико-фармакологические исследования глюкозамина хлорида (совместно с В.В. Поповым).

В 1983 г., в период расцвета советской ревматологии, Европейская Антиревматическая Лига принимает решение о проведении в СССР Европейского Конгресса ревматологов. Николай Васильевич назначается Генеральным секретарем Оргкомитета Конгресса и активно включается в сложнейшую работу. В этот период во всей полноте раскрывается организаторский талант Н.В. Бунчука. Его умение привлечь к работе способных людей, требовательность, объективная оценка поставленных задач и обоснованные, хотя и подчас нестандартные решения, во многом способствовали успеху Конгресса, который состоялся в 1983 г., и его организация получила самую высокую оценку медицинской общественности в СССР и за рубежом.

В 1989 г. Н.В. Бунчук избирается на должность доцента и руководит впервые организованным

курсом ревматологии Центрального института усовершенствования врачей. Лекции, семинары, практические занятия, проводимые Николаем Васильевичем, пользовались большим успехом у слушателей, деятельность Н.В.Бунчука на этой должности раскрыла еще один его талант — педагогический.

Присущие Николаю Васильевичу энтузиазм, энергия, ответственность и бескомпромиссность неизменно способствовали успеху в научно-общественной деятельности. Н.В.Бунчук был первым председателем Совета трудового коллектива Института ревматологии АМН СССР, председателем Совета молодых ученых, Секретарем Всесоюзного общества ревматологов, принимал активное участие в организации Всесоюзных съездов ревматологов, Школ молодых ревматологов.

Глубокое понимание проблем ревматологии, эрудиция и редакторский талант позволили Николаю Васильевичу эффективно справляться с должностью секретаря редакционного отдела по ревматологии Большой и Малой медицинских энциклопедий, Энциклопедического Словаря медицинских терминов. В течение многих лет Н.В.Бунчук является членом Ученого совета Института ревматологии и Специализированного совета по защите диссертаций, а также членом редакции журнала «Научно-практическая ревматология». Под его руководством защищены 3 кандидатские диссертации.

В 1992 г. Н.В. Бунчук успешно защитил докторскую диссертацию «Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия». Он является автором более 130 научных трудов, монографии «Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия», разделов, посвященных различным аспектам ревматологии в справочниках, руководствах и монографиях. Особо следует подчеркнуть большой труд, который был вложен Николаем Васильевичем совместно с академиком РАМН В.А. Насоновой в редактирование тома «Ревматические болезни» в Руководстве по внутренним болезням, одном из ведущих изданий, пользующихся авторитетом не только у ревматологов, но и врачей других специальностей.

С 2002 г. Николай Васильевич Бунчук возглавляет лабораторию серонегативных спондилоартритов Института ревматологии РАМН. Энциклопедические знания и большой опыт позволили ему на высоком уровне продолжить изучение серонегативных спондилоартритов и развить новые направления в совершенствовании их диагностики и лечения. В лаборатории проводится изучение новых методов лечения, в том числе завершена работа по оценке эффективности инфликсимаба и пульс-терапии глюкокортикоидами при анкилозирующем спондилите. Под руководством Николая Васильевича начато перспективное изучение роли магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных суставов и позвоночника в диагностике и мониторинге эффекта терапии у больных спондилоартритами.

Николай Васильевич щедро делится своими уникальными знаниями и опытом с молодыми сотрудниками, бережно сохраняет традиции, заложенные первым руководителем лаборатории профессором Э.Р. Агабабовой, его порядочность и отзывчивость ценят коллеги и пациенты. Он — неизменный консультант наиболее сложных случаев в ревматологической практике, клинические разборы с его участием позволяют расширить кругозор и получить новые знания многим сотрудникам Института ревматологии.

Свой юбилей Николай Васильевич Бунчук встречает полный новых идей, творческих планов, окруженный друзьями, единомышленниками, учениками и коллегами, разделяющими его жизненные принципы, с верой и надеждой на успешное решение поставленных задач.

Руководство и весь коллектив ГУ Института ревматологии РАМН, сотрудники лаборатории серонегативных спондилоартритов и друзья сердечно поздравляют дорогого Николая Васильевича Бунчука со славным юбилеем, желают ему крепкого здоровья, творческого долголетия, успешной реализации начатых дел, любви и верности коллег и учеников и счастливой личной жизни!