ОБЗОРЫ

КОМОРБИДНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Б.С. Белов, Р.М. Балабанова, С.Г. Манукян, М.В. Полянская
ГУ Институт ревматологии, РАМН, Москва

На протяжении всего периода развития медицины как отрасли науки борьба с инфекциями и инфекционными осложнениями остается одной из наиболее актуальных проблем. Болезни, вызываемые микроорганизмами, по-прежнему играют существенную роль в патологии человека и наносят огромный экономический ущерб обществу.

Инфекционные заболевания распространены значительно шире их официальной регистрации. По данным ВОЗ, на долю инфекционных болезней приходится около 25% всех смертей в мире, а в развивающихся странах этот показатель возрастает до 45%. Казалось бы, что в эпоху вакцин и антибиотиков контроль над этими болезнями вполне реален, однако материалы статистики свидетельствуют о том, что в глобальном масштабе ситуация мало меняется к лучшему [7].

Вышеизложенное практически полностью относится к ревматологии, где значимость данного вопроса обусловлена двумя факторами. На сегодняшний день известно около двух десятков инфекционных агентов, способных по принципу триггерного механизма запускать иммунопатологические процессы. С другой стороны, наличие аутоиммунного ревматического заболевания (РЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко способствуют развитию коморбидных инфекций (КИ) разнообразной локализации, что существенно затрудняет курацию пациентов.

В современной ревматологии КИ оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при диффузных болезнях соединительной ткани. По данным российских авторов , в 2002 - 2005 гг. частота КИ у стационарного контингента больных РЗ составила 9,7%. При этом частота вторичных инфекций была максимальной у стационарных больных ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой(СКВ) и составила 38,1 и 19,7% соответственно [1].

Адрес: 15522, Москва, Каширское ш., д.34 А.
ГУ Институт ревматологии РАМН
Тел. (495)114-44-58

О высокой частоте КИ, осложняющих течение РА, известно в течение последних 40 лет. КИ у больных РА развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и являются второй по частоте (после активности болезни) причиной смерти пациентов [41].

В соответствии с результатами когортного исследования, к наиболее частым инфекционным осложнениям РА относятся (в порядке убывания): септический артрит, остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония [17]. По данным этих же авторов, основными предикторами развития КИ при РА являются хронические заболевания легких, лейкопения, внесуставные проявления болезни, наличие РФ, увеличенная СОЭ, а также лечение глюкокортикоидами (ГК)[18].

В ходе годового проспективного исследования показано, что применение метотрексата у больных РА (n=77) по сравнению с контрольной группой таких же пациентов, не получавших цитостатики (n=151), вело к достоверному повышению общего числа вторичных КИ (62% и 47% соответственно, $p<0,05$), а также к нарастанию необходимости применения антибиотиков для их лечения (40% и 26% соответственно, $p<0,05$) [38].

Проблема КИ при РА (как и при других системных воспалительных заболеваниях) в последние годы стала более значимой с внедрением в клиническую практику биологических агентов (инфликсимаб, ритуксимаб, этанерцепт и др.).

Так, частота серьезных инфекций, требующих стационарного лечения, в известном исследовании ATTRACT была низкой и колебалась, в зависимости от дозы инфликсимаба, от 1 до 6% [29]. Однако при дальнейшем активном внедрении этого препарата в клиническую практику встречаемость КИ существенно увеличилась.

Весьма демонстративными представляются результаты исследования J. Keane et al., основанного на анализе базы данных AERS (Adverse Effects Report System) Американской комиссии по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (Food&Drug Administration - FDA), куда стекаются все спонтанные сообщения о нежелательных реакциях как от врачей, так и от производителей препа-

Таблица

ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ СКВ, %

Автор	Активность болезни	Инфекции	Кардиоваскулярная патология
D. Wallace [39]	20	21	20
S. Rosner [36]	33	33	3
T. Helve [21]	52	17	6
M. Ward [40]	34	22	16
Е. Лучихина [6]	44	30	20

ратов. Оказалось, что на фоне нарастающего применения инфликсимаба у больных РА частота активной туберкулезной инфекции увеличилась в 4 раза [27]. В связи с этим необходимо напомнить, что каждый пациент, которому планируется лечение инфликсимабом (равно как и другим биологическим агентом), должен быть обследован для исключения латентной туберкулезной инфекции[20].

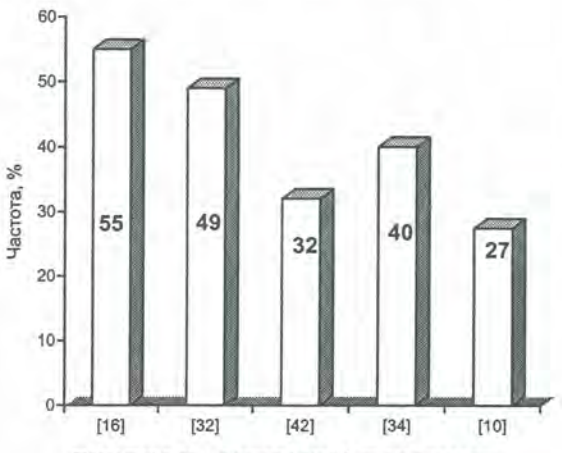
По данным немецких авторов, на фоне терапии инфликсимабом и этанерцептом серьезные инфекции, требовавшие госпитализации и проведения курса парентеральной антибиотикотерапии, развились в 18,3% случаев. При этом ежегодная частота серьезных инфекций у больных РА при лечении указанными биологическими агентами возросла в 22 раза [28].

Несомненного внимания заслуживает работа американских исследователей, наблюдавших в ходе годового проспективного исследования 457 больных ранним РА, которые получали различные схемы лечения (метотрексат 20 мг/нед, этанерцепт 20 мг/нед и 30 мг/нед). У всех больных было выполнено типирование определенного набора генов. Оказалось, что существуют генотипы (TNF - 238A, LTA+365 C и FCGR3A F), которые достоверно чаще ассоциируются с развитием инфекций мочевыводящих путей на фоне терапии метотрексатом и этанерцептом. Таким образом, данная работа демонстрирует роль генетических факторов в восприимчивости к инфекциям у пациентов с РА [23].

О значимости проблемы КИ при РЗ свидетельствуют также результаты выполненного в ГУ Институте ревматологии РАМН исследования, где показана крайне высокая частота гепатотоксичности метотрексата у больных РА, ассоциированным с вирусами гепатита В и С [11].

Рисунок

ЧАСТОТА КИ ПРИ СКВ



В рамках рассматриваемой проблемы несомненного внимания заслуживает такое грозное заболевание, как инфекционный эндокардит (ИЭ). Как отмечают российские авторы, на долю больных приобретенными пороками сердца приходится 40-66% от всех случаев вторичного ИЭ [2, 3, 5]. По данным В.Н. Сороцкой, среди причин смерти больных РЗ от инфекционных осложнений ИЭ составил 53,1%. Анализ историй болезни умерших выявил отсутствие настороженности у врачей в отношении ИЭ, в том числе у лихорадящих больных с пороками сердца, как на амбулаторном, так и на стационарном этапах обследования и лечения [10].

Следует напомнить, что, в соответствии с действующими международными рекомендациями, все больные с приобретенными пороками сердца любой этиологии входят в группу умеренного риска развития ИЭ и подлежат обязательной антибиотикопрофилактике при выполнении у них различных медицинских манипуляций [15].

При СКВ частота КИ за последние 25 лет существенно не изменилась и составляет от 27 до 55% (рис.).

В качестве причин летальности при СКВ инфекции занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни (табл.) и, по данным мультивариантного анализа, относятся к основным предикторам летального исхода [19].

Выделен ряд факторов риска развития КИ при СКВ, имеющих отношение как к самому заболеванию (активность, длительность, число обострений, люпус-нефрит, анемия, лейкопения, высокий уровень СРБ), так и к его лечению (пульс-терапия ГК, применение цитотоксиков и т.д.). Однако вклад каждого из перечисленных факторов весьма разнится в зависимости от когорты наблюдавшихся больных СКВ. В частности, пульс- терапия метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфамидом (ЦФ) явилась одним из ведущих факторов риска КИ и приводила к их развитию в 45% случаев. При этом частота так называемых серьезных инфекций, требующих госпитализации и лечения антиинфекционными препаратами, также была весьма высокой (37%).У больных, получавших парентеральную комбинированную терапию ЦФ и ГК, КИ возникали достоверно чаще, чем при изолированном лечении ГК (45% и 12% соответственно, p=0,001) [35].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ ИСТОЧНИК

В ходе многоцентрового контролируемого рандомизированного исследования, выполненного под эгидой Национального института здоровья (США), частота КИ среди больных с люпус-нефритом при лечении ЦФ была выше по сравнению с пациентами, получавшими пульс-терапию метилпреднизолоном, и составляла 26% и 8% соответственно [24].

В то же время при сопоставлении эффективности и переносимости низких и высоких доз ЦФ у больных люпус- нефритом в рандомизированном исследовании ELNT (Euro-Lupus Nephritis Trial) было показано, что кумулятивная вероятность развития тяжелых серьезных КИ, а также число тяжелых КИ на 1 больного в год в обеих группах достоверно не различались (p=0,2 и p=0,35 соответственно) [22].

В результате контролируемого сравнительного исследования, включавшего 32 больных СКВ с выраженной неврологической патологией, не выявлено достоверных различий по частоте КИ среди пациентов, получавших парентерально ЦФ или метилпреднизолон [13].

По данным М.М. Ивановой, среди больных, получавших преднизолон вместе с цитотоксиками, не отмечено учащения бактериальных или вирусных осложнений по сравнению с пациентами, леченными одним преднизолоном [4] .

В ходе длительного проспективного наблюдения, выполненного С.К. Соловьевым, установлено, что при использовании мегадоз ЦФ у больных СКВ, нуждавшихся в стационарном лечении, частота вторичной инфекции составила лишь 1,6% [9].

В качестве основных предрасполагающих факторов развития КИ у больных с полимиозитом/дерматомиозитом (ПМ/ДМ) называют вовлечение верхних отделов пищевода, поражение мышц грудной клетки, кальциноз, лимфопению, лечение ГК и цитотоксиками [25].

Патология поперечнополосатой мускулатуры гортани, глотки и верхней трети пищевода приводит к нарушению глотания, возникновению гастроэзофагального рефлюкса и аспирации. При этом создаются благоприятные условия для развития аспирационной пневмонии, которая вызывается грамположительными кокками, анаэробными бактериями и является наиболее распространенной КИ, встречающейся у 15-20% больных ПМ/ДМ. Она же относится к одной из ведущих причин (30%) летальных исходов у этих пациентов [31, 37].

Кальциноз, часто описываемый у больных ювенильным ДМ, является фактором риска стафилококковых инфекций, развивающихся вокруг кальцификатов в коже и мягких тканях. Возможно, данный факт может быть объяснен снижением хемотаксиса гранулоцитов по отношению к Staphylococcus aureus, на что указывалось ранее [33].

По мнению японских исследователей, лимфопению и интерстициальный легочный фиброз следует рассматривать в качестве факторов риска пневмоцистной пневмонии у больных СКВ и ПМ/ДМ, которые получают терапию ГК [26].

Большой интерес представляет работа французских авторов [30], которые проанализировали 156 последовательных случаев ПМ/ДМ в 3 крупных медицинских центрах. У 18 (11,5%) больных диагностированы оппортунистические КИ, вызванные разнообразными возбудителями (Candida albicans, Pneumocistis carinii, Aspergillus fumigatus, Mycobacterium tuberculosis и др.). Наиболее часто (62,5%) КИ развивались в течение первого года заболевания. В 89% случаев инфекций были поражены легкие и желудочно-кишечный тракт. В качестве наиболее значимых факторов риска развития оппортунистических КИ авторами указываются высокие дозы ГК, лимфопения и низкий сывороточный уровень общего белка.

Как показали исследования последних лет, многие инфекции могут не только выступать в роли "триггеров" антифосфолипидного синдрома (АФС), но и протекать параллельно с ним. В обзорной работе, включавшей 100 больных с первичным и вторичным АФС и КИ, инфекции кожи составили 18%, ВИЧ - 17%, пневмония - 14%, гепатит С-13%, инфекции мочевыводящего тракта - 10% [14]. О значимости данной проблемы свидетельствует тот факт, что в 20-24% случаев катастрофический АФС был связан с развитием инфекции [8, 12]

В целом, анализ литературных данных, посвященных вопросам КИ при РЗ, свидетельствует о том, что:

1. Частота встречаемости КИ при РЗ может существенно колебаться как в зависимости от регионов, так и в отдельных стационарах.
2. Удельный вес факторов риска КИ при РЗ весьма разнится в зависимости от анализируемой выборки больных.
3. Знание спектра возбудителей и особенностей течения КИ чрезвычайно важно для разработки оптимальной тактики курации больных РЗ в данном регионе.
4. Основным препятствием для разработки методических рекомендаций по рациональному использованию антиинфекционных препаратов для лечения и профилактики КИ при РЗ в конкретном регионе является отсутствие контролируемых сравнительных исследований, выполненных в соответствии с требованиями GCP.

Таким образом, нами обозначен далеко не полный перечень весьма актуальных проблем в рамках рассматриваемой тематики. И, на наш взгляд, одним из путей решения поставленных вопросов может быть проведение ряда исследовательских работ на территории России в рамках единой научной программы. Основные задачи этой программы

должны включать определение частоты КИ при РЗ в ходе одномоментного ретроспективного и когортного проспективного исследований, выявление и уточнение значимости факторов риска развития КИ при РЗ, фармакоэкономическую оценку роли КИ при РЗ, проведение серии сравнительных исследований эффективности и переносимости различных антиинфекционных препаратов в российской популяции больных РЗ и КИ.

Как свидетельствует накапливаемый опыт, принципы лечения и профилактики инфекций, изложенные в многочисленных руководствах по антимикробной терапии, далеко не всегда осуществимы у ревматологических больных. Поэтому конечной целью предлагаемой программы должны стать рекомендации по применению антиинфекционных препаратов именно в ревматологической практике.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г., и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Тез. докл. междунар. конф. ревматол. Чимкент, 2006, 17.
2. Брусина Е.Б., Коломыйцев А.В., Барбараш О.Л., Бурматов Н.П. Инфекционный эндокардит - эволюция болезни. Тер. архив, 2000, 9, 47-50.
3. Виноградова Т.Л., Куличенко В.П., Чипигина Н.С. Подходы к оценке отдаленного прогноза у больных подострым инфекционным эндокардитом. Тер. архив, 2002, 5, 69-72.
4. Иванова М.М. Патогенетическая терапия, реабилитация и прогноз больных системной красной волчанкой с преимущественным поражением почек. Автореф. дисс. дмн. М.,1985, 48 с.
5. Ивашкин В.Т., Горбатенкова С.В., Драпкина О.М. и др. Современное течение инфекционного эндокардита. Клин. мед., 2002, 6, 13-17.
6. Лучихина Е.Л. Анализ структуры летальных исходов при системной красной волчанке. Автореф. дисс. кмн. М.,1998, 24 с.
7. Малеев В.В., Покровский В.И. Инфекционные болезни в России: проблемы и пути их решения. Тер. архив. 2004, 4, 5-9.
8. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика и вопросы патогенеза. Автореф. дисс. дмн. М.,1999, 57 с.
9. Соловьев С.К. Эффективность интенсивной терапии у больных системной красной волчанкой с неблагоприятным жизненным прогнозом: Автореф. дисс. дмн. М., 2000, 58 с.
10. Сороцкая В.Н. Распространенность и причины летальных исходов ревматических заболеваний на модели Тульской области. Автореф. дисс. дмн. Тула, 2005, 48 с.
11. Шекшина Е.В. Клинико-иммунологические особенности ревматоидного артрита, ассоциированного с вирусами гепатита В,С и криоглобулинемией. Автореф. дисс. кмн. М., 2002. 21 с.
12. Asherson R.A., Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome-molecular mimicry? J. Rheumatol., 2000, 27(1), 12-14.
13. Barile-Fabris L., Ariza-Andraca R., Olguin-Ortega L. et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis., 2005, 64(4), 620-625.
14. Cervera R., Asherson R.A., Acevedo M.L. et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. Ann. Rheum. Dis., 2004, 63(10), 1312-1317.
15. Dajani A.S., Taubert K.A., Wilson W. et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations of American Heart Association. JAMA, 1997, 277, 1794 - 1801.
16. de Luis A., Pigrau C., Pahissa A. et al. Infections in 96 cases of systemic lupus erythematosus. Med. Clin. (Barc)., 1990, 94(16), 607-610.
17. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. Arthr. Rheum., 2002, 46(9), 2287-2293.
18. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 2002, 46(9), 2294-2300.
19. Edwards C.J., Lian T.Y., Badsha H. et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. Lupus, 2003, 12(9), 672-676.
20. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. Ann. Rheum. Dis., 2005, 64, suppl 4, 2-14.
21. Helve T. Prevalence and mortality rates of systemic lupus erythematosus and causes of death in SLE patients in Finland. Scand. J. Rheumatol., 1985, 14(1), 43-46.
22. Houssiau F.A., Vasconcelos C., D'Cruz D. et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophos-

phamide. Arthr. Rheum., 2002, 46(8), 2121-2131.
23. Hughes L.B., Criswell L.A., Beasley T.M. et al. Genetic risk factors for infection in patients with early rheumatoid arthritis. Genes Immun., 2004, 5(8), 641-647.
24. 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(4), 248-257.
25. Juarez M., Misischia R., Alarcon G.S. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/ dermatomyositis. Rheum. Dis. Clin. North Am., 2003, 29(1), 163-184.
26. Kadoya A., Okada J., Iikuni Y., Kondo H. Risk factors for Pneumocystis carinii pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol., 1996, 23(7), 1186-1188.
27. Keane J., Gershon S., Wise R.P. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N. Engl. J. Med., 2001, 345(15), 1098-1104.
28. Kroesen S., Widmer A.F., Tyndall A., Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. Rheumatology. 2003, 42(5), 617-621.
29. Maini R., St. Clair E.W., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet, 1999, 354, 1932-1939.
30. Marie I., Hachulla E., Cherin P. et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. Arthr. Rheum.,2005, 53(2), 155-165.
31. Marie I., Hachulla E., Hatron P.Y. et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and long-term outcome, and predictive factors of prognosis. J Rheumatol., 2001, 28(10), 2230-2237.
32. Massardo L., Martinez M.E., Baro M. et al. Infections in systemic lupus erythematosus Rev. Med. Chil., 1991, 119(10), 1115-1122.
33. Moore E.C., Cohen F., Douglas S.D., Gutta V. Staphylococcal infections in childhood dermatomyositis-association with the development of calcinosis, raised IgE concentrations and granulocyte chemotactic defect. Ann. Rheum. Dis., 1992, 51(3), 378-383.
34. Noel V., Lortholary O., Casassus P. et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis., 2001, 60(12),1141-1144.
35. Pryor B.D., Bologna S.G., Kahl L.E. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. Arthr. Rheum., 1996, 39(9), 1475-1482.
36. Rosner S,, Ginzler E.M., Diamond H.S. et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. Arthr. Rheum., 1982. 25(6), 612-617.
37. Schwarz M.I. The lung in polymyositis. Clin. Chest Med., 1998, 19(4), 701-712.
38. van der Veen M.J., van der Heide A., Kruize A.A., Bijlsma J.W.J. Infection rate and use antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. Ann. Rheum. Dis., 1994, 53. 224-228.
39. Wallace D.J., Podell T, Weiner J. et al. Systemic lupus erythematosus-survival patterns. Experience with 609 patients. JAMA, 1981, 245(9), 934-938.
40. Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. Arthr. Rheum., 1995, 38(2), 274-283.
41. Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1994, 37(4). 481-494.
42. Zonana-Nacach A., Camargo-Coronel A., Yanez P. et al. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. Lupus, 2001, 10(7), 505-510.

Поступила 13.03.06