

ПЕРЕДОВАЯ

*Главный двигатель эволюции
иммунной системы человека -
необходимость преодоления
организмом инфекции.*

В. М. Жданов

XXI ВЕК: ИНФЕКЦИЯ И РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Р.М. Балабанова, Б.С. Белова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Несмотря на существенный прогресс в изучении этиологии, патогенеза и терапии ревматических заболеваний (РЗ), достигнутый в конце прошлого века, остается еще много нерешенных проблем, одной из которых является взаимоотношение микро- и макроорганизма с дисбалансом иммунной системы. Вопрос о том, каков вклад инфекционного фактора в иммунитет, по-прежнему интересует клиницистов, в первую очередь ревматологов, терапевтов и, конечно, инфекционистов. Создание эффективных антибиотиков и вакцин в прошлом веке помогло человечеству справиться с рядом инфекций, в основном - особо опасных (оспа, чума). Однако инфекционные болезни, в том числе у ревматологических больных, занимают второе-третье место среди причин смерти. Данное обстоятельство было и продолжает оставаться одним из побуждающих стимулов к изучению роли инфекции при РЗ.

На протяжении всей своей истории человечество вынуждено бороться с инфекциями как реальной угрозой своему существованию. Значимость этой проблемы была подчеркнута Президентом РФ В.В. Путиным в марте 2006 г в послании странам-членам "Большой восьмёрки": "Распространяясь с различной интенсивностью в разных регионах мира, инфекционные болезни как индикатор наглядно высвечивают социальные и экономические проблемы, усиливают социальное неравенство, способствуют дискриминации....В целом "Группа восьми" не может и не должна оставаться в стороне от столь масштабных проблем, как борьба с инфекционными заболеваниями".

В современных условиях истинная распространенность инфекционной патологии значительно превышает определяемую на основании данных регистрации. Одним из доказательств этого может служить возрастающее число вновь открываемых инфекционных болезней, возрождение казалось бы ликвидированных нозологических форм, установление инфекционной природы ряда заболеваний, являющихся предметом повседневного внимания

врачей различных специальностей, в том числе ревматологов.

На сегодняшний день известно около 20 инфекционных агентов, которые могут быть причиной РЗ. Яркими примерами таких болезней являются острая ревматическая лихорадка и реактивные артриты. Доказана инфекционная этиология лаймской болезни и болезни Уиппла. Обсуждается роль инфекционных факторов в инициации узелкового полиартериита, болезни Шенляйна-Геноха, антифосфолипидного синдрома, болезни Шегрена и др.

Наиболее часто описываемым механизмом развития аутоиммунных реакций в ответ на действие инфекционного агента является феномен молекулярной (или антигенной) мимикрии. Суть его состоит в том, что при наличии у возбудителя общих с "хозяином" антигенных детерминант иницируемый иммунный ответ приводит к возникновению перекрестных реакций со схожими аутоантигенами поражаемых тканей макроорганизма. Особенность этого феномена - сохранность аутоиммунных реакций даже после элиминации возбудителя и его антигенов ("Мавр сделал свое дело, мавр может уходить"). Полагают, что данный эффект обеспечивается изменением антигенной структуры белковых молекул "хозяина", высвобождением из клеток большого количества неизмененного белка (вирусопосредованная токсичность), экспрессией "спящего" гена, высокой локальной концентрацией цитокинов. Эти механизмы, как по отдельности, так и в сочетании, могут обусловить развитие аутоиммунного процесса.

С другой стороны, многие инфекции, особенно вирусные, имеют клиническую симптоматику, сходную с РЗ. Хорошо известно, что при гепатите С в 50% случаев наблюдаются такие клинические и лабораторные симптомы, как артриты/артралгии, васкулит, феномен Рейно, криоглобулинемия, наличие ревматоидного фактора и антиядерных антител в сыворотке крови. Сочетание артрита с лихо-

радкой и эритематозными высыпаниями нередко выявляется в преджелтушной стадии гепатита В. Кожный васкулит, суставной синдром, протекающий с поражением мелких суставов кистей, подобно ревматоидному артриту, а также лабораторные иммунопатологические феномены (обнаружение ревматоидного фактора, антиядерных антител, антител к фосфолипидам) отмечаются у больных с инфекцией, вызванной парвовирусом В 19. Симптоматика поражения опорно-двигательного аппарата встречается у 17% больных ВИЧ-инфекцией на фоне агрессивной антиретровирусной терапии.

Несомненного внимания заслуживает проблема коморбидных инфекций (КИ) в современной ревматологии, которые оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при системных болезнях соединительной ткани. В России частота КИ у стационарного контингента больных РЗ составляет 9,7%. При этом вторичные инфекции развиваются наиболее часто у больных ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ). Данное обстоятельство поднимает вопросы о пересмотре тактики курации этих пациентов, особенно получающих цитотоксик и современные биологические агенты (например, инфликсимаб), а также о рациональном применении антиинфекционных препаратов, назначаемых с терапевтической и/или профилактической целью.

Необходимо учитывать, что основные подходы к терапии инфекций в различных областях внутренней медицины по определенным причинам не всегда применимы у ревматологических больных. В частности, при лечении КИ у пациентов с СКВ существуют ограничения к применению фторхинолонов, поскольку этим препаратам присуща потенциальная возможность развития реакций фоточувствительности и стимуляции поражения ЦНС. Также из-за высокой вероятности фотодерматита у этих больных противопоказано назначение тетрациклинов. Следует внимательно подходить к выбору антибиотиков у больных РЗ с наличием анти-Ro/SSA-антител (СКВ, подострая кожная волчанка, болезнь и синдром Шегрена, дерматомиозит, полимиозит, смешанное заболевание соединительной ткани). Показано, что эти пациенты относятся к группе высокого риска развития синдрома удлиненного интервала QT на ЭКГ. При превышении максимально допустимых значений QT (> 450 мсек для мужчин и > 470 мсек для женщин) создаются благоприятные условия для возникновения пароксизмов желудочковой аритмии типа "пируэт" (torsade de pointes), которая может трансформироваться в фибрилляцию желудочков с развитием синкопальных состояний и внезапной смертью. Установлено, что отдельные классы антиинфекционных препаратов (макролиды, фторхинолоны, ко-тримоксазол, клиндамицин, противогрибковые, противопаразитарные) входят в перечень лекарствен-

ных средств, обладающих способностью удлинять QT-интервал. Следовательно, указанные антибиотики у анти-Ro/SSA-позитивных пациентов с вышеперечисленными РЗ необходимо применять с осторожностью, ни в коем случае не превышать терапевтические дозы, контролировать ЭКГ и уровень сывороточного калия на исходном этапе и в процессе терапии.

В соответствии с действующими рекомендациями ВОЗ, назначение антибиотиков в ревматологии с профилактической целью осуществляют для предупреждения повторных атак ревматической лихорадки и инфекционного эндокардита. При этом четко определены: а) группы пациентов, у которых необходима антибиотикопрофилактика, б) ситуации, в которых она проводится, в) схемы приема антибиотиков. Опубликованы рекомендации национальных научных обществ по антибиотикопрофилактике рецидивов гранулематоза Вегенера и инфекций суставных протезов. В то же время в данной области остается еще много нерешенных проблем. Одной из них является разработка научно обоснованных схем профилактического назначения антибиотиков больным СКВ, у которых проводится программная интенсивная терапия с использованием высоких доз глюкокортикоидов и циклофосфана, а также экстракорпоральных методов.

В рамках рассматриваемой проблемы также необходимо акцентировать внимание ревматологов, как и врачей других специальностей, на возрастающей устойчивости возбудителей инфекций к антимикробным средствам. Антибиотикорезистентность в последнее время вышла за медицинские рамки и приобрела масштабы глобальной социальной проблемы. Каждый год миллионы людей во всем мире гибнут оттого, что антибиотики перестают справляться с большинством инфекций, при которых они еще недавно были эффективны.

Помимо биологических причин возникновения устойчивости патологических микроорганизмов к существующим лекарствам, не менее важной является нерациональная антибиотикотерапия, причина которой — недостаточная квалификация врачей. Усугубляет проблему и безответственное самолечение больных. По мнению экспертов ВОЗ, основными мероприятиями, направленными на сдерживание антибиотикорезистентности, должны быть: улучшение диагностики заболеваний, выбор для лечения пациента препарата, эффективного в отношении характерных возбудителей заболевания, назначение антибиотиков только при наличии показаний, соблюдение правильного дозирования и требуемой продолжительности лечения, информирование пациентов о необходимости четкого исполнения предписанной врачом схемы терапии.

В настоящее время в арсенале врачей имеется достаточное количество антиинфекционных препаратов. Но только с их помощью решить все проб-

лемы, связанные с инфекциями в ревматологии, как и в других областях медицины, невозможно. Поэтому в ближайшем будущем большое внимание будет уделено созданию, совершенствованию и активному внедрению в клиническую практику различных вакцин. Недавно были опубликованы первые данные клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых ревматогенных штаммов бета - гемолитического стрептококка группы А, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А- стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А - стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит.

Не менее интересными представляются данные о применении 23- валентной полисахаридной антипневмококковой вакцины у больных РА и псориатическим артритом. Примечательно, что иммун-

ный ответ на пневмококковые антигены был более слабым у больных, лечившихся метотрексатом, и не отличался от контроля у пациентов, получавших биологические агенты (инфликсимаб, этанерцепт).

Результаты вышеупомянутых исследований все-таки определяют оптимизм, но при этом возникает, как минимум, два вопроса. Во-первых, не могут ли механизмы, которые обуславливают повышенную восприимчивость больных РЗ к инфекциям, вызвать ослабленный иммунный ответ на вакцину? Во-вторых, не приведет ли вызванная вакциной активация иммунной системы пациента к развитию или обострению уже имеющегося РЗ? Ответы, по всей вероятности, могут быть получены в дальнейших крупномасштабных проспективных исследованиях.

Таким образом, в наступившем XXI веке проблема инфекции при РЗ по-прежнему сохраняет как общемедицинское, так и социальное значение. Она содержит немало "белых пятен", тайны которых предстоит разгадать в будущем. Ведь "задача знания состоит в том, чтобы находить нечто еще не найденное,... доводить до конца сделанное наполовину" (Гиппократ).

Поступила 06.02.06