

УДК: 616.72-002.77-08

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА ЦИМЕВЕНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Р.М. Балабанова, Т.С. Сальникова
Институт ревматологии
(дир. - член-корр. РАМН Е.Л. Насонов) РАМН, Москва

Резюме.

Цель. Выявить частоту сопутствующей вирусной инфекции и возможность использования противовирусных препаратов в комплексной терапии РА.

Материал. 40 больных с достоверным диагнозом серопозитивного РА в возрасте 17-45 лет, длительность заболевания - не более 6 мес, активность - 2-3 степени.

Результаты. 78,2% больных связывали начало заболевания с перенесенной вирусной инфекцией. Наиболее тяжелый вариант РА и неэффективность базисной терапии отмечены у больных с сочетанной инфекцией ВПГ и ЦМВ. Включение противовирусного препарата цимевена ("Ф. Хоффманн - Ля Рош") в комплексную терапию РА оказало положительное действие на клинико-лабораторные показатели, усилило эффект базисной терапии.

Вывод. Вирусная инфекция осложняет течение РА; включение противовирусных препаратов положительно влияет на эффект базисных препаратов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, цимевен.

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется, в первую очередь, эрозивной деструкцией суставов, которая наиболее агрессивна в первые 3-5 лет болезни, быстро приводит к нарушению функции суставов, что сказывается на социальном и профессиональном статусе пациента [2,4,5]. Приостановить этот процесс – основная задача врача. Из многообразия препаратов, входящих в комплекс лечения больных РА, лишь "болезнь модифицирующие" (БМ) способны затормозить прогрессирование костно-суставной деструкции.

По результатам Европейского исследования 67% практикующих ревматологов из 48 стран считают, что лечение БМ препаратами следует начинать как можно раньше после установления диагноза, 27% полагают, что начало такой терапии можно отсрочить на 3 мес, а 6% - на полгода [17, 19]. Однако практикующим врачам известно, что даже рано начатая терапия БМ препаратами не всегда оказывается эффективной. Среди предикторов плохого прогноза при раннем РА выделяют: низкий функциональный статус, раннее появление эрозий, множественное вовлечение суставов, позитивность по РФ, существенно повышенный

уровень С-реактивного белка и СОЭ, генетические маркеры (DR B1), начало болезни в пожилом возрасте и др. [19].

К сожалению, нам не встретилось работ, в которых обсуждались вопросы резистентности к терапии больных РА с позиций участия вирусной инфекции в поддержании хронического иммунного воспаления, хотя теоретические предпосылки для этого имеются. Они основаны на данных, свидетельствующих о роли инфекции, в первую очередь, вирусной, в патогенезе РА. В частности, антигенная гомология инфекционного агента с белком хозяина может иметь значение в индуцировании пролонгированного и мощного иммунного ответа путем перекрестного реагирования антимикробных антител и цитотоксических Т-клеток с эндогенными антигенами хозяина (молекулярная мимикрия). Это характерно для таких вирусов как цитомегаловирус (ЦМВ), парвовирус В19, герпеса тип 6, человеческого Т-лимфотропного тип 1, Эпштейна-Барр [1, 3, 6, 8, 10, 15]. Методом ПЦР обнаруживают вирусный материал, нередко смешанный (2-3 вирусов) в синовиальной оболочке, синовиальной жидкости у больных РА [14].

В исследование вошли больные с небольшой длительностью РА, но уже получавшие, к сожалению, цитотоксическую терапию. Это

нозом серопозитивного РА. Длительность болезни от начала суставного синдрома не превышала 6 мес (в среднем 3,7 мес). Активность

Характер вирусной инфекции у обследованных больных

Вирус	Число обследованных больных	Число больных, у которых выявлены противовирусные антитела и/или имелись клинические проявления инфекции	
		Абс.	%
Herpes simplex	40	13	32,5
Herpes zoster	40	3	7,5
Генитальный герпес	40	2	5
ЦМВ**			
Ig M-антитела	20	7	35
Ig G-антитела	20	10	50

** - у 10 сочетание с H. simplex

затрудняло оценку роли выявленных вирусов как этиологического фактора, но однозначно свидетельствовало об их персистенции в организме больного РА и о возможном влиянии на течение РА. Каков ответ пациентов с наличием признаков хронической вирусной инфекцией на "классическую" БМ терапию и на включение противовирусных препаратов, – вопросы, на которые нам хотелось получить ответ.

позволившее верифицировать диагноз РА и определить наличие системных проявлений.

Результаты исследования.

При анализе анамнестических данных установлено, что 78,2% больных связывали начало заболевания с перенесенной вирусной инфекцией. В среднем через 3-4 нед после ОРВИ у них появились боли и припухлость суставов. У 13 больных (32,5%) имела место рецидиви-

рующая герпетическая инфекция до 7-8 раз в год преимущественно в осенне-весенний период. Анамнестически продолжительность герпетической инфекции более 5 лет; противовирусной терапии пациенты не получали.

У 12 больных из 20 обследованных выявлены Ig G и/или Ig M- антитела к ЦМВ. В 7

Большим проведено общеклиническое обследование,

Таблица 2.

Динамика суставного синдрома у больных РА на фоне терапии БМП в сочетании с цимевеном.

	Боль (ВАШ) см	Утренняя скованность (ВАШ) см	Кол-во болезненных суставов	Кол-во припухших суставов	Индекс Ричи
До лечения					
I группа n=5	8,4 ± 1,38	6,4 ± 1,27	14,8 ± 0,83	12,8 ± 2,5	47,4 ± 2,4
II группа n=5	7,2 ± 1,28	6,2 ± 3,42	13,4 ± 2,1	10,4 ± 1,2	40,4 ± 2,9
Через 6 месяцев					
I группа	5,0 ± 0,5**	3,1 ± 1,2**	11,4 ± 3,45**	5,8 ± 1,32*	21,4 ± 1,5*
II группа	9,2 ± 1,26**	7,8 ± 0,64**	20,6 ± 3,57**	14,8 ± 0,55**	59,8 ± 1,04**

I группа – больные, леченные БМП и цимевеном

II группа – больные, получавшие БМП

* - p<0,001; ** - p<0,01

Цель работы: выявить особенности течения РА у больных с вирусной инфекцией и оценить эффект противовирусной терапии.

Материал и методы.

Обследовано 40 больных (38 жен и 2 муж) в возрасте 17-45 лет (в среднем 34,4 ± 1,64г) с достоверным по критериям АКР, 1987, диаг-

нозом серопозитивного РА. Длительность болезни от начала суставного синдрома не превышала 6 мес (в среднем 3,7 мес). Активность процесса соответствовала 2-3 степени. Внесуставные проявления включали: ревматоидные узелки (10), амиотрофию (2), лихорадку (10), лимфаденопатию (5), гепатоспленомегалию (2). Все пациенты получали НПВП, 5 - далагил 0,5 г/сут; 20 - сульфасалазин 2,0 г/сут; 15 - метотрексат 10 мг/нед парентерально.

При сборе анамнеза уточняли взаимосвязь инфекции с началом РА, а также наличие хронической инфекции.

случаях это была активная инфекция, о чем свидетельствовало наличие Ig M- антител. У 10 больных ЦМВ-инфекция сочеталась с вирусом простого герпеса (ВПГ). Характер вирусной инфекции у обследованных больных представлен в таблице 1.

В исследуемой группе больных заболевание начиналось с продрома: общей слабости, немотивированного подъема температуры тела до субфебрильных цифр, миалгий, артралгий. Этот период продолжался от 1 до 6 мес.

У больных со смешанной вирусной инфекцией суставной синдром отличался стойкостью артрита, преимущественно коленных суставов, что требовало эвакуации синовиальной жидкости 2-3 раза в месяц с внутрисуставным введением ГКС и цитотоксиков (циклофосфан 200 мг или метотрексат 5-10 мг). В 5 случаях в течение 3 мес суставной синдром ограничивался гонартритом и лишь затем присоединились симметричные артриты мелких суставов кистей и стоп.

Суставной синдром имел затяжной характер: отмечалась недостаточная эффективность противовоспалительной и базисной терапии. У этих больных было тяжелое течение РА: сохранялась высокая лабораторная активность (СОЭ более 40 мм/ч, анемия, нарастание ЦИК) с внесуставными проявлениями (ревматоидные узелки, амиотрофия).

Полученные нами данные свидетельствовали о снижении противовирусного иммунитета у больных РА, и в то же время они нуждались в проведении активной противоревматической терапии с включением иммуносупрессивных препаратов. Это побудило нас (при получении согласия пациента) провести одновременно противовирусное лечение 10-ти пациентам, у которых герпетическая инфекция обострялась 7-8 раз в год, зовираксом или ацикловиром (в период рецидива герпеса) по 200 мг 5 раз в день в течение 5 дней. 5 пациентам с сочетанной ВПГ и ЦМВ инфекцией назначался цимевен (ганцикловир) по схеме: в первую неделю - 5 дней по 2 капс (400 мг) 2 раза в день; 2 и 3 недели - 5 дней по 1 капс (200 мг) 2 раза в день.

В течение последующих 6 мес рецидива герпетической инфекции не было у 13 пациентов, двум проводился повторный курс циме-

вена. Лечение противовирусными препаратами улучшило ответ на противовоспалительную и БМ терапию: уменьшились боли и утренняя скованность в суставах, не отмечено вовлечения новых суставов в воспалительный процесс, появилась положительная динамика лабораторных показателей (тенденция к сни-

Таблица 3
Динамика уровня антител ЦМВ у больных РА на фоне терапии цимевеном и БМП

№ больного	БМП	Антитела к ЦМВ (ПЦР)	
		IgM	IgG
До лечения			
1	СС**	1,967	2,987
2	СС	2,307	2,647
3	Мт**	1,967	3,667
4	Мт	1,663	3,327
5	Мт	2,003	2,307
После терапии цимевеном			
1	СС	0,983	0,995
2	СС	1,157	1,323
3	Мт	—	0,916
4	Мт	—	1,663
5	Мт	0,667	1,153

* СС - сульфасалазин

** Мт - метотрексат

жению СОЭ, РФ, ЦИК) (таблица 2).

При контрольном обследовании ПЦР у 2-х больных Ig M-антитела к ЦМВ исчезли, у 3-х - снизились титры Ig M-и Ig G антител к ЦМВ в 2 и более раз (таблица 3).

После проведения противовирусной терапии отмечен эффект базисных препаратов (особенно метотрексата), который ранее отсутствовал: уменьшилась боль и припухлость суставов, снизилась лабораторная активность, значительно реже рецидивировали синовиты коленных суставов. Боль, утренняя скованность, индекс Ричи уменьшились в 1,5-2 раза от исходных значений у больных, в комплексную терапию которых мы включили цимевен, в то время как в группе сравнения, получавшей только БМП, такой динамики не отмечено.

Обсуждение.

В настоящем исследовании мы хотели уточнить роль вирусной (herpesviridae) инфекции в клинических проявлениях РА, ответ пациентов на "классическую" схему лечения с использованием НПВП и БМ препаратов, а при

наличии рецидивирующей или активной - по лабораторным показателям - инфекции оценить значение противовирусной терапии. Работа проведена на группе больных (n=40) с ранним (не более 6 мес от начала клинических проявлений) РА, что позволило в некоторой степени исключить роль иммунной супрессии от проводимой БМ терапии. В патогенезе РА предполагается роль как генетических, так и внешнесредовых факторов, среди которых особое внимание уделяется вирусной инфекции [6,8,18,19].

В наших ранних исследованиях мы обращали внимание на тот факт, что у больных РА часто и в высоких титрах обнаруживаются антитела к различным вирусам семейства *herpesviridae*. В настоящей работе вновь получен результат, свидетельствующий о снижении способности к элиминации вируса у больных РА, что проявляется рецидивирующей герпетической инфекцией и частыми положительными ответами на наличие ЦМВ (у 62,5% больных). У 1/4 из них инфекция носила смешанный характер. Наши данные совпадают с результатами других исследователей, которые, как и мы, полагают, что нельзя исключить роль вирусов в инициации ранней фазы болезни, которая затем переходит в хроническое иммунное воспаление, скорее всего, в результате миграции клеток (макрофагов, лимфоцитов) в синовиальную ткань [14]. С другой стороны, известно, что вирусы имеют различную троп-

ность. Например, вирус простого герпеса, сохраняющийся в нейрональных аксонах, под влиянием ИЛ-1 и ФНО - α активируется. Таким образом, воспаленная синовия, клетки которой продуцируют цитокины, активируют латентный вирус. Этот механизм может объяснить обнаружение 2 и более вирусов у больных РА. Ранее нами было показано, что использование препаратов интерферона альфа, индукторов интерферона (циклоферона) в комплексной терапии РА благоприятно влияет на течение болезни.

Рецидивирующая вирусная инфекция, которая осложняла ведение больных с ранним РА, навела на мысль о целесообразности включения курса противовирусных средств в схему лечения. Мы применяли ацикловир, зовиракс, ганцикловир (цимевен) пятидневными курсами. Полученные результаты обнадежили в правильности нашего подхода к лечению больных РА, течение которого осложнено рецидивирующей или латентно протекающей вирусной инфекцией, о чем свидетельствуют сравнительные результаты обследования через 6 мес больных, получавших цимевен и БМ препараты и леченных только БМП. Практически все показатели, отражающие суставной статус, у больных, получивших 1-2 курса цимевена, улучшилось в 2 и более раза по сравнению с группой, находившейся в это время на лечении только НПВП и БМ препаратами.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Балабанова Р.М., Егорова О.Н. Интерферонотерапия при ревматических заболеваниях. Русс. мед. журнал, 1997, 5-15, 992-996.
2. Егорова О.Н., Балабанова Р.М. Система интерферона при ревматических заболеваниях. Клинич. ревматол., 1993, 2, 23-26.
3. Егорова О.Н., Балабанова Р.М. Применение иммуномодулятора реалдилона в терапии ревматоидного артрита. Клинич. ревматол., 1996, 3, 52-54.
4. Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Чувиров Г.И. Значение выявляемых при ревматических заболеваниях антител к вирусам семейства *Herpesviridae*. Тер. архив, 1998, 5, 41-45.
5. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни. М., "Медицина", 1997, 257-304.
6. Banki K., Ablonczy E., Nakamura M. et al. Effect of p 40 tax activator of Human T Cell lymphotropic virus type I on expression of autoantigens. AIDS Res. Hum. Petrov., 1994, 10, 303-8.
7. Haster F., Bluestein H.G., Zvaifler N.I. et al. Analysis of the defects responsible for the impaired regulation of Epstein-Barr virus-induced B cell proliferation by rheumatoid arthritis lymphocytes. J. exp. Med., 1983, 157, 171-183.
8. Hooks J., Moutsopoulos H., Geis S. et al. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. N. Engl. J. Med., 1979, 301, 5-8.
9. Kohn L.D., Kosugi S., Ban T. et al. Molecular basis for the autoreactivity against thyroid stimulating hormone receptor. Rev. Immunol., 1992, 9, 135-65.
10. Mousavi-Jazi M., Bostrom L., Lovmark et al. Infrequent detection of CMV and EBV DNA in synovial membrane of patients with RA. J.Rheum., 1998, 25, 623-8.
11. Phillips P.E. Viral arthritis. Curr. Opin. Rheumat., 1997, 9, 337-44.
12. Saal J.G., Krimmel M., Steidle M et al. Sinovial EBV infection increases the risk of RA in individuals with the shared HLA-DR 4 epitope. Arthr.Rheum., 1999, 42, 7, 1485-1496.
13. Slaughter L., Carson D.A., Jensen F.C. et al. In vitro effects of Epstein-Barr virus on peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and normal subjects. J. Exp. Med., 1978, 148, 1429-1434.
14. Stahl H-D, Hubner B, Seidl B et al. Detection of multiple viral DNA species in synovial tissue and fluid of patients with early arthritis. Ann.Rheum. Dis., 2000, 59, 342-346.
15. Takahashi J., Murai C., Shibata S. et al. Human parvovi-

- rus B 19 as a causative agent for RA. *Prac. Nat. Acad. Sci USA*, 1998, 95, 8227-32.
16. Takeda T., Mizngaki J., Matsubara L. et al, Lytic EBV infection in the synovial tissue of patients with RA. *Arthr. Reum.*, 2000, 43,6, 1218-1225.
17. Van der Heijde D.M. Joint erosions and patients with early RA. *Br. J. Rheum.*, 1995, 34, 2, 74-8.
18. Vanghan J.H. Viruses and autoimmune disease. *J. Rheum.*, 1996, 23, 1831-3.
19. Winchester R. The molecular basis of susceptibility to RA. *Adv. Immunol.*, 1994, 56, 389-466.
20. Wolf F., Cathey M.A. The assessment and prediction of functional disability in RA. *J. Rheum.*, 1991, 18, 1296-306.

Summary

Objective. To reveal frequency of accompanying virus infection and possibility to use antiviral therapy together in therapy RA.

Material. 40 patients with RA at the age of 17-45 were studied. The duration of disease was not more than 6 months; patients had 2-3 degrees of activity. Every one had a positive rheumatoid factor.

Results. 78,2% of the examined patients connected the beginning of the illness with virus infection they have had. The most difficult variant of RA course and uneffectiveness of basic therapy were registered among the patients with combination HSV and CMV infection. Inclusion of Cymevene in complex therapy RA has exerted positive influence on clinical-laboratory, signs strengthened effect of basic therapy.

Conclusion. The most difficult variant of RA course was registered among the patients with virus infection. Inclusion of antiviral drugs had a positive influence on effectiveness of basic therapy.

Key words: *Rheumatoid arthritis, Cymevene.*

Поступила 15.11.2001 г.

ДИСКУССИЯ

УДК: 616.72-002.77

К ВОПРОСУ О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ РАБОЧЕЙ КЛАССИФИКАЦИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Р.М. Балабанова, В.А. Насонова

Институт ревматологии (дир. - член-корр. РАМН Е.Л.Насонов) РАМН, Москва

Классификация болезни, в том числе и ревматоидного артрита (РА), - инструмент, необходимый практическому врачу для постановки диагноза, выбора адекватной терапии и оценки ее эффективности.

Классификация - понятие динамическое, она совершенствуется по мере получения новых сведений в отношении этиологии, патогенеза, клинической гетерогенности болезни [6].

При разработке классификации, в первую очередь, необходимо дать определение болезни, унифицировав терминологию.

За последние 20 лет в отечественных пуб-

ликациях были даны различные дефиниции РА, отражавшие в известной мере уровень понимания сущности болезни.

В 1983 г В. А. Насонова определяет РА как «системное воспалительное заболевание соединительной ткани, характеризующееся хроническим прогрессирующим эрозивно-деструктивным полиартритом».

В 1989 г М. Г. Астапенко добавляет, что РА - хроническое системное соединительно-тканное заболевание с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита [5].

В 1992 г на заседании рабочей группы ВОЗ РА определили как хроническое системное расстройство здоровья неизвестной этиологии.

Адрес для переписки:
Р.М. Балабанова,
115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а
Институт ревматологии РАМН,
тел.: (095) 114-44-80.