

М.Г. Ільяш

Е.Н. Сергиенко

Інститут кардіології, Київ

## РЕВМАТИЗМ: АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ І ЛЕЧЕННЯ

### Ключевые слова:

ревматизм, ревматические пороки сердца, диагностика, профилактика, лечение.

**Резюме.** *Обобщены современные представления об этиологии ревматизма, подходах к выявлению минимальной степени активности воспалительного процесса у больных с ревматическими пороками сердца, эффективности бензатин бензилпенициллинопрофилактики, проанализированы современные методы лечения, отмечена необходимость разработки новых методов лечения с учетом показателей иммунного статуса пациентов.*

В настоящее время ревматизм (Р) является весьма распространенным заболеванием, приводящим к длительной потере трудоспособности и инвалидизации лиц наиболее работоспособного возраста. При этом у лиц молодого возраста инвалидизация при ревматизме превышает инвалидизацию при ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ) (Аронов Д.М., 1998).

Несмотря на снижение заболеваемости Р, распространенность его остается довольно высокой и колеблется в Украине от 0,99 до 0,16 на 10 тыс. взрослого населения. В последние 2–3 года отмечается рост первичной заболеваемости с 0,05 до 0,08 на 10 тыс. подростков (Дзяк Г.В., Коваль Е.А., 1998). По данным национального исследования, проведенного в США в начале 90-х годов, ревматические заболевания занимают второе место среди болезней взрослого населения (Насонова В.А., Фоломеева О.М., 1994).

Несмотря на гипотезу о вирусной теории развития Р (Насонов Е.Л., 1990), значение стрептококковой инфекции не уменьшается. Еще Н.Д. Стражеско в 1935 г. подтвердил, что «ревматизм – это сепсис в гиперергезированном организме, при этом большую роль играет повышение иммунологической реактивности. Если в развитии острого Р главную роль играет стрептококковая инфекция, то при хронизации Р главный фактор – это усиление антителообразования относительно оболочек сердца (миокарда и эндокарда), что не только приводит к повреждению сердца, но и является причиной развития осложнений».

Интенсивное внедрение антибиотиков, кортикостероидов, изменение вирулентности микробной флоры, а также профилактика Р в последние годы привели к тому, что вялотекущий Р (затяжной, с минимальной степенью активности) с преимущественным поражением сердца стал доминирующей клинической формой (Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М., 1990). Его удельный вес среди ревматических больных, находящихся в стационаре, составлял 83% в 70-е годы и 91% – в 90-е (Коваленко В.Н., Лещинский А.Ф., 1996).

Уменьшение острых форм Р способствовало более благоприятному течению заболевания: уменьшилось количество больных с панкардитом,

перикардитом, нефритом. Изменился и характер возвратного ревмокардита: сегодня он не всегда завершается формированием порока сердца. Клинические проявления Р зависят от активности воспалительного процесса. При минимальной степени активности Р клинические симптомы выражены слабо, иногда почти отсутствуют.

Вместе с тем, доказано влияние минимальной активности Р на прогрессирование порока сердца (Дзяк Г.В., Коваль Е.А., 1998), усугубление сердечной недостаточности (СН) (Aukrust P. et al., 1998; Визир В.А., Березин А.Е., 1999), увеличение количества осложнений ревматических пороков сердца (РПС) – аритмий (Джузенова Б.С., Котельникова Г.Н., 1990), тромбоемболий (Мазаев П.Н. и соавт., 1985), острой коронарной недостаточности (Libbi P., 1995). Своевременное выявление минимальной активности процесса и проведение противовоспалительной терапии позволило бы существенно сократить количество осложнений и улучшить прогноз заболевания (Насонова В.А., Кузьмина Н.Н., 1997).

Эволюция ревматических заболеваний в сторону малосимптомных форм делает особенно необходимым поиск новых путей разработки информативных методов диагностики минимальной активности Р.

Диагностические критерии активности Р, разработанные в 1940 г. А.А. Киселем, Т. Джонсоном и Л.И. Нестеровым, предложены для острого Р II и III степени активности. Определение же минимальной степени активности нуждается в дальнейшей доработке.

Изменения СОЭ, количества лейкоцитов, значений С-реактивного протеина, сиаловой кислоты, серомукоида, титров антистрептококковых антител, протеинограммы и других показателей на фоне РПС характеризуют вялое, но не латентное течение Р. Да и при явном, давно выявленном Р эти показатели не всегда дают истинную картину степени активности (Насонов Е.Л., 1999).

Исследователями ВОЗ (Доду С.Р., 1985) особо было отмечено, что лабораторные исследования в области ревматологии должны быть направлены на изучение биохимических и иммунологических аспектов ревматологии.

Для выявления минимальной активности Р наиболее чувствительными оказались показатели нейтрофильного звена лейкоцитов: функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов, внутриклеточный кислородзависимый метаболизм нейтрофильных гранулоцитов в нитросинем тетразолиевом (НСТ) тесте, их поглотительная способность (Ляшенко В.А., 1995; Сергиенко Е.Н. и соавт., 1997). Увеличение значений НСТ-теста при отсутствии обострений хронических очагов инфекций свидетельствует об активности Р.

Применение НСТ-теста позволило выделить два варианта течения Р. У больных с повышенным НСТ-тестом Р протекает с выраженными клиническими проявлениями активности, а у больных со сниженным НСТ-тестом – носит малосимптомный, вялотекущий, затяжной, более неблагоприятный характер и сопровождается высоким количеством антител к специфическим антигенам. При выявлении вялотекущего ревматического процесса в 2 раза чаще диагностируют минимальную степень активности заболевания (Сергиенко Е.Н. и соавт., 1997). В последние годы в изучении хронического ревматического процесса большое внимание уделяется также фагоцитарным клеткам – моноцитам (Matsubara T., Ziff M., 1986; Hasper D. et al., 1998). Изучение уровня функционально-метаболической активности моноцитов в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте, поглотительной способности этих клеток, выделение ими цитокинов, изменяющих состояние иммунной системы, играет важную роль в диагностике хронического воспаления.

Особое место занимает вторичная профилактика Р, которая предусматривает введение бензатин бензилпенициллина. Вместе с тем, следует отметить, что эффективность бензатин бензилпенициллинопрофилактики в настоящее время является предметом дискуссии. Так, С.Ш. Саканян и соавторы (1985) считают, что бензатин бензилпенициллин, обладая противомикробными свойствами, способен одновременно стимулировать иммунозащитные функции организма. В ходе исследований, проведенных в 80-е годы, установлена высокая эффективность бензатин бензилпенициллинопрофилактики, однако у 13–37% больных вторичная профилактика производными бензилпенициллина оказалась неэффективной (Аксаментов Г.В., Горяев Ю.А., 1990). В качестве одной из возможных причин данного явления отмечали низкую концентрацию антибиотика в сыворотке крови пациента в отдаленные сроки после его внутримышечного введения в общепринятых профилактических дозах (Белов Б.С. и соавт., 2000). Высказывается мнение, что стафилококковая инфекция снижает эффективность бензатин бензилпенициллина по отношению к стрептококковой инфекции. Малоэффективна бензатин бензилпенициллинотерапия при наличии L-форм стрептококка, играющего, как известно, определенную роль в возникновении и развитии ревматизма (Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М., 1988). Некоторыми исследователями (Аксаментов Г.В., Горяев Ю.А., 1990) установлено, что неэффективность непрерывной бензатин бен-

зилпенициллинопрофилактики рецидивов Р обусловлена персистенцией в организме стрептококковой инфекции вследствие недостаточных доз антибиотика в отдаленные сроки после инъекции бензатин бензилпенициллина. Результаты проведенного нами исследования (Ильяш М.Г. и соавт., 1994) свидетельствуют об эффективности бензатин бензилпенициллинопрофилактики только у 45% больных Р, что, вероятно, обусловлено токсико-аллергическим и иммунодепрессивным действием препарата на фоне истощения иммунной системы и хронической недостаточности кровообращения при затяжном течении Р у этих больных.

При назначении бензатин бензилпенициллинопрофилактики необходимо принимать во внимание наличие иммунологических маркеров воспаления и состояние реактивности организма для дифференцированного назначения препарата конкретному больному.

Патогенетическая терапия Р до настоящего времени остается важной проблемой современной медицины. Наряду с иммунными нарушениями при Р развиваются такие сложные патологические процессы, как воспаление, склерозирование, дегенерация основных компонентов соединительной ткани и другие, от которых зависят проявление и исход самого заболевания (Ганджа И.М. та співавт., 1993). Поэтому очень важно, чтобы противоревматические средства оказывали влияние на вышеуказанные процессы. Как известно, для лечения ревматизма в основном используют следующие группы препаратов: НПВП, кортикостероиды, хинолиновые производные, антибиотики, иммуностимуляторы. Неоспоримо назначение этих лекарственных средств больным Р II и III степени активности. Однако до настоящего времени не выработаны критерии, в соответствии с которыми следует назначать те или иные препараты пациентам с минимальной активностью ревматического процесса. Кроме того, большое количество побочных действий, особенно при длительно проводимом лечении, вызывает необходимость поиска наиболее оптимальных схем приема лекарственных средств с учетом индивидуальных особенностей пациентов. Выбор оптимальной схемы лечения для достижения наивысшего терапевтического эффекта с наименьшей вероятностью развития осложнений проводимой терапии является одной из основных задач современной ревматологии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Аксаментов Г.В., Горяев Ю.А.** (1990) Причины неэффективности бициллинопрофилактики рецидивов ревматизма и пути их устранения. *Вопр. ревматизма*, 4: 49–52.
- Аронов Д.М.** (1998) Постстационарная реабилитация больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на современном этапе (обзор). *Кардиология*, 38(8): 69–80.
- Белов Б.С., Черняк А.В., Сидоренко С.В., Макарова Р.А., Тихонова А.С.** (2000) Применение бензатин-пенициллина для вторичной профилактики ревматизма: проблемы и подходы к их решению. *Научно-практ. ревматология*, 2: 30–36.
- Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М.** (1990) К вопросу о критериях диагностики ревматизма. *Ревматология*, 3: 61–66.
- Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М.** (1988) Эпидемиология ревматических болезней. *Медицина*, Москва, 237 с.

**Визир В.А., Березин А.Е.** (1999) Роль иммунной и воспалительной активации в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности. Укр. мед. часопис, 6: 13–17.

**Ганджа І.М., Лисенко Г.І., Мінаков О.І.** (1993) Некоронарогенні захворювання серцевого м'язу. Здоров'я, Київ, 126 с.

**Джуєнова Б.С., Котельникова Г.Н.** (1990) Клинико-эхокардиографические признаки ревмокардита при остром ревматизме у взрослых и их динамика под влиянием антиаритмической терапии. Терапевт. арх., 62(5): 14–17.

**Дзяк Г.В., Коваль Е.А.** (1998) Клинико-иммунологические критерии оценки прогноза и лечения атеросклероза и ревматизма. Журн. АМН Украины, 4(1): 78–87.

**Доду С.Р.** (1985) Подходы Всемирной организации здравоохранения к профилактике ревматизма и ревматических пороков сердца. Терапевт. арх., 57(11): 94–97.

**Ильяш М.Г., Несукай Е.Г., Гавриленко Т.И.** (1994) Некоторые вопросы бициллинопрофилактики у больных ревматизмом. Укр. кардиол. журн., 4: 60–63.

**Коваленко В.Н., Лещинский А.Ф.** (1996) Ревматические болезни: особенности развития, течения, восстановительного лечения. Лік. справа, 5–6: 9–14.

**Ляшенко В.А.** (1995) Макрофаги в инфекционном процессе. Иммунология, 4: 48–52.

**Мазаев П.Н., Гришкевич А.М., Кайдаш А.Н.** (1985) Клинико-рентгенологическая диагностика осложненных ревматических пороков сердца. Медицина, Москва, 288 с.

**Насонов Е.Л.** (1990) Инфекция вирусом иммунодефицита человека, ревматическая патология и аутоиммунитет. Терапевт. арх., 5: 141–146.

**Насонов Е.Л.** (1999) Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка. Кардиология, 2: 81–85.

**Насонова В.А., Кузьмина Н.Н.** (1997) Современная клиническая характеристика ревматической лихорадки в возрастном аспекте. Клин. ревматология, 2: 6–12.

**Насонова В.А., Фоломеева О.М.** (1994) Место ревматических заболеваний в патологии населения Российской Федерации. Терапевт. арх., 1: 9–11.

**Сакарян С.Ш., Павленко М.М., Мелиоян Т.Г.** (1985) Сочетанное действие бициллина-3 и сульфамида на гуморальные компоненты естественного иммунитета. Журн. экперим. и клин. медицины, 25(1): 31–34.

**Сергиенко Е.Н., Ильяш М.Г., Гавриленко Т.И.** (1997) НСТ-тест в диагностике минимальной степени активности ревматизма. Укр. кардиол. журн., 3: 75–76.

**Стражеско Н.Д.** (1957) Избранные труды. Издательство академии наук Украинской ССР, Киев, Т. 2, 365 с.

**Aukrust P., Ueland T., Lien E. et al.** (1998) The cytokine network in congestive heart failure: disbalance between proinflammatory and anti-inflammatory mediators. Eur. Heart. J., 19: A170

**Hasper D., Hummel M., Kleber E. et al.** (1998) Systemic inflammation in patients with heart failure. Eur. Heart. J., 19: 761–765.

**Libbi P.** (1995) Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation, 94: 2844–2850.

**Matsubara T., Ziff M.** (1986) Increased superoxide anion release from human endothelial cell in response to cytokines. J. Immunol., 137: 3295–3298.

## РЕВМАТИЗМ: АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

**М.Г. Ілляш, О.М. Сергієнко**

**Резюме.** Узагальнено сучасні уявлення про етіологію ревматизму, підходи до виявлення мінімального ступеня активності запального процесу у хворих з ревматичними вадами серця, ефективність бензатин бензилпеницилінопрофілактики, проаналізовано сучасні методи лікування, відзначено необхідність пошуку та розробки нових методів лікування з урахуванням показників імунного стану пацієнтів.

**Ключові слова:** ревматизм, ревматичні вади серця, діагностика, профілактика, лікування.

## RHEUMATISM: ACTUAL PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

**M. Illyash, O. Sergiyenko**

**Summary.** In the article there are modern data about rheumatic etiology, diagnostic approaches to evaluate inflammation process activity in patients with rheumatic valvular disease, also bicillin management effectiveness and modern therapeutic approaches in such patients.

**Key words:** rheumatism, rheumatic valvular disease, diagnostic, prophylaxis, management.

### Адрес для переписки:

Ильяш Мария Григорьевна  
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5  
Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско  
АМН Украины

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Аутоімунні захворювання екологічної етіології: можливі механізми розвитку

**Rao Th., Richardson B.** (1999) *Environmentally induced autoimmune diseases: potential mechanisms. Env. Hlth Perspective, 107(5): 737–742.*

Екологічні та інші ксенобіотичні агенти можуть призводити до аутоімунного захворювання. Прикладами можуть бути системний червоний вовчак (СЧВ), зумовлений дією лікарських засобів, токсичний олійний синдром та застосування забрудненого L-триптофану. Для пояснення механізмів такої індукції або прискорення розвитку аутоімунності застосовували численні *in vitro* моделі та моделі на тваринах. Більшість механізмів можна розділити на три категорії. Перша категорія – механізми пригнічення процесів розвитку витривалості шляхом делеції. Пригнічена делеція може сприяти надходженню нових аутореактивних клітин на периферію. Друга категорія – модифікація експресії генів у клітинах, які беруть участь в імунній реакції, що

дає змогу лімфоцитам відповісти на сигнали, які звичайно є недостатніми для ініціації відгуку або дозволяють клітинам–носіям антигенів стимулювати його розвиток. Ненормальна експресія генів може таким чином перервати витривалість, яка підтримується завдяки пригніченню або енергії, що активує аутореактивні клітини. Третя категорія – це модифікація аутомолекул таким чином, що імунна система починає вважати їх сторонніми. Автори наводять приклади таких категорій та обговорюють відповідні механізми, які подібним чином можуть впливати на імунну систему. Деякі механізми є схожими для багатьох хімічних агентів, але різні механізми можуть спричинювати розвиток однакових патологій. Однак ще не доведено, що будь-які з таких механізмів лежать в основі аутоімунних захворювань людини, спричинених ксенобіотиками. Отже, ймовірність того, що на сьогодні існує багато невизначених механізмів розвитку аутоімунних захворювань, дуже велика.