

І.М. Ганджа

Київська медична академія
післядипломної освіти**Ключові слова:** рецидиви ревматизму, вірус гепатиту, супресорна активність лімфоцитів, імуноглобулін.

ДО ПИТАННЯ ПРО ПОПЕРЕДЖЕННЯ РЕЦИДИВІВ РЕВМАТИЗМУ

Резюме. Наведені дані про виявлення маркерів вірусної інфекції у пацієнтів з хронічною ревматичною хворобою серця. Враховуючи значні зміни в імунних реакціях з підвищенням чутливості до аутоантигенів автори висловили припущення про роль приєднання вірусної інфекції в розвитку хронічного ураження серця, у зв'язку з чим виникає необхідність застосування, крім відомих способів профілактики загострень, методів, спрямованих на зменшення продукції аутоантитіл до антигенів із серцевого м'яза та клапанів серця, зокрема введення імуноглобулінів.

В Україні поширеність захворювання на ревматизм складає 0,7–0,8% (700–800 осіб на 1000 дорослого населення) і останніми роками відзначають тенденцію до її підвищення (Коваленко В.Н. і соавт., 1999).

Надто загрозливий стан склався стосовно ревматичних пороків серця. Пацієнти з цією патологією потрапляють до медичних закладів з приводу серцево-судинної недостатності. Безумовно, на поширеність захворюваності на ревматизм впливають і економічні умови життя, і стан навколишнього середовища. Але не втратило значення положення, запропоноване А.І. Нестеровим, якого дотримуються і в нашій країні, що ревматизм — первинно-хронічне захворювання, і людина після атаки гострого ревматизму протягом всього життя вважається хворою на ревматизм.

У таких пацієнтів багато інтеркурентних інфекцій розцінюють як загострення ревматизму. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб — МКХ-10 є гострий ревматизм, а хронічною може бути лише ревматична хвороба серця (ХРХС).

Хворим на ревматизм згідно з існуючим у нашій країні положенням слід постійно або періодично проводити медикаментозну профілактику. В Україні за пропозицією проф. М.О. Ясиновського профілактика ревматизму або його рецидивів проводилася із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів. Складалося враження про її певну ефективність, бо необхідних довготривалих плацебо-контрольованих досліджень не проводили. Згідно з рекомендаціями Інституту ревматизму (Москва) вона була замінена біцилінопрофілактикою. З'явилося багато схвальних повідомлень щодо ефективності такої профілактики, але потрібних довготривалих контрольованих досліджень відповідно до поставлених вимог не проводили, тим більше порівняльних досліджень існуючих методів профілактики.

Біцилінопрофілактика ґрунтувалася на визнанні стрептококової теорії походження ревматизму, яка не підлягає сумніву, але разом з тим не вдається обмежитися лише вивченням значення стрептокока в розвитку ревматизму та його рецидивів. Тільки

близько 1% пацієнтів із стрептококовою інфекцією хворіють на ревматизм, у багатьох рецидиви ревматизму не можна пов'язати із стрептококовою інфекцією. У цих випадках більш прийнятним є термін «ревматичний синдром», запропонований М.Д. Стражеском для позначення ревматичних проявів при інших інфекціях. Навіть після повного видужання хворих із стрептококовою інфекцією існує ризик подальшого розвитку ХРХС.

V.P. Kaznacheev та співавтори (1983) у пацієнтів з ХРХС у мигдаликах частіше виявляли вірус Коксаки В (у 76,7%), ніж стрептокок, що пов'язували з широким проведенням біцилінопрофілактики, завдяки чому зменшується кількість стрептококзалежних форм захворювання. Крім того, вірус Коксаки було виявлено ними і в міокарді. Відомо, що хворі після тонзилектомії стають дуже чутливими до повторних аденовірусних інфекцій.

Відійшли в минуле погляди, за якими ревматизм може спричинювати специфічний вірус, але за даними деяких повідомлень при ревматизмі виявляють або вірус Коксаки, або гепатиту В (Ertrugul M. et al., 1973). Нами (Ганджа І.М. і соавт., 1984) відзначено підвищену чутливість пацієнтів з ХРХС до антигенів вірусу гепатиту В. Так, були значно змінені реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБЛМ) та реакція гальмування міграції лейкоцитів у відповідь на дію антигену гепатиту В. Надалі за допомогою імунофлюоресцентного методу ми визначали у хворих на ревматизм наявність антитіл до НВ₁Аg, НВ_eАg, НВ_cАg гепатиту В та антитіл до гепатиту С. У 10 із 26 хворих були знайдені антитіла проти гепатиту В, а у 3 — проти гепатиту С, тобто у 50% хворих були ознаки, що свідчили про перенесену чи з латентним перебігом вірусну інфекцію.

Нами (Ганджа І.М. та співавт., 1984) були обстежені молоді практично здорові особи — носії вірусу гепатиту В. У всіх виявлено значне зниження супресорної активності лімфоцитів, що співставне з даними літератури щодо виявлення аналогічного зниження при ревматизмі, причому при хронічному тонзиліті такого не було (Allan Z. et al., 1997).

Отже, зумовлена вірусом імунодепресія може сприяти підвищенню антитілоутворення.

Наш співробітник (Дмитрук Б.Д.) вивчав концентрацію антитіл проти антигенів, наявних в міокарді, клапанах серця, синовіальних оболонках та аорті випадково загинувших здорових людей та осіб, які померли від ХРХС, у хворих на хронічний тонзиліт, а також на ХРХС, з вказівками в анамнезі на хронічну вірусну інфекцію і без таких.

У хворих на ревматизм у порівнянні з хворими на хронічний тонзиліт підвищувалась концентрація антитіл до антигену з ушкодженого міокарда та клапанів серця. Значно підвищувалась концентрація аутоантитіл у пацієнтів з ХРХС, у яких виявляли маркери вірусної інфекції. Концентрація аутоантитіл (визначали з проведенням реакції споживання комплементу за Кондрашовою) до антигену з патологічно зміненого міокарда складала у хворих без ознак вірусної інфекції $24,06 \pm 1,29$ од. опт. щільн., з ознаками інфікування — $31,64 \pm 1,41$ од. опт. щільн. ($p < 0,001$); до антигену із незміненого міокарда — $15,37 \pm 0,94$ та $20,78 \pm 1$ од. опт. щільн. ($p < 0,001$); до антигену із патологічно змінених клапанів серця — відповідно $21,81 \pm 0,9$ та $39,5 \pm 1$ од. опт. щільн. ($p < 0,001$); до антигену із стінки аорти — $14,44 \pm 0,94$ та $18,72 \pm 1,01$ од. опт. щільн. ($p < 0,01$). Титр комплементу на дію антигенів із незмінених клапанів серця, а також до антигенів із змінених та незмінених синовіальних оболонок вірогідно не відрізнявся. Отже, можна було припустити, що вірусна інфікованість хворих на ревматизм впливає на перебіг імунних процесів, сприяючи підвищеному аутоантитілоутворенню до міокардальних антигенів, антигенів із патологічно змінених клапанів серця та стінки аорти, не підсилюючи антитілоутворення до антигенів із незмінених клапанів та незміненої чи патологічно зміненої синовіальної оболонки. Отже, ймовірно, наявність хронічної вірусної інфекції у хворих на ревматизм впливає на стан імунної системи, сприяючи зниженню супресорної активності, що призводить до підвищеного аутоантитілоутворення, особливо до антигенів із серцевого м'яза та клапанів серця, що й зумовлює розвиток ХРХС. Тому в цих випадках навіть після цілковитого усунення збудників стрептококової інфекції не зникає ризик подальшого прогресування захворювання, яке набуває аутоімунного характеру. Тому постає питання про недостатню ефективність біцилінопрофілактики у пацієнтів з ХРХС, особливо за відсутності показників клінічних та лабораторних досліджень, які б свідчили про наявність стрептококової інфекції.

Глюкокортикостероїди і особливо імунодепресивні засоби не застосовують з метою запобігання загострень захворювання через їх дію на всі ланки імунних реакцій, а також загрозу розвитку різних ускладнень. На сьогодні з метою селектив-

ного впливу на імунні реакції розглядають декілька напрямків: 1) застосування імуноглобулінів, які нейтралізують антигени та антитіла, конкурують за зв'язок із рецепторами до специфічних антитіл на клітинах-мішенях, стимулюють проліферацію Т-супресорів тощо; 2) застосування аутоантигенів, які стимулюють супресорні механізми.

Імуноглобуліни регулюють агресивні механізми імунної відповіді шляхом нейтралізації антигенів та антитіл, стимулюють проліферацію клітин з супресорною дією, контролюють перебіг запалення (Nydegger U.E., 1994). Крім того, імуноглобуліни впливають і на вірусну інфекцію. Терапію імуноглобулінами застосовують при геморагічних васкулітах, системних хворобах сполучної тканини, неспецифічному аорто-артеріїті (Чоп'як В.В., 1997).

Нами вивчені результати дії імуноглобуліну в стимулюючих дозах на імунні реакції у пацієнтів з ревматичними захворюваннями (Ганджа И.М. и соавт., 1979). Після лікування імуноглобуліном при незмінній активності РБТЛ на фітогемаглютинін вірогідно знизилася РБТЛ з антигеном із серцевого м'яза (з $11,3 \pm 1,5$ до $7,7 \pm 0,5\%$; $p < 0,02$), збільшилася кількість Т-лімфоцитів (з $48,3 \pm 2$ до $54,2 \pm 2,1\%$; $p < 0,02$), зменшилася кількість В-лімфоцитів (з $34,8 \pm 1,7$ до $30,1 \pm 1,1\%$; $p < 0,02$), знизився рівень IgG (з $14,04 \pm 0,581$ до $11,42 \pm 0,728$ мг/мл; $p < 0,01$) та IgA (з $2,875 \pm 0,228$ до $1,788 \pm 0,207$ мг/мл; $p < 0,01$).

Отже, при тривалому перебігу ХРХС з повторними загостреннями, а також для їх попередження не слід обмежуватися традиційною антимікробною та протизапальною терапією, а доцільно використовувати і селективні методи корекції аутоімунних процесів, таких, як курси лікування імуноглобулінами.

Попередньо треба провести довготермінові контрольовані порівняльні дослідження існуючих методів лікування та профілактики ревматизму.

ЛІТЕРАТУРА

- Ганджа И.М., Гятос Е.П., Лысенко Г.И. (1984) О возможных механизмах влияния вирусной инфекции на развитие ревматизма. Терапевт. арх., 5: 105–107.
- Ганджа И.М., Сахарчук В.М. (1979) Влияние иммунодепрессивной и иммуностимулирующей терапии на показатели Т- и В-систем иммунитета при коллагеновых заболеваниях. Врачеб. дело, 6: 20–23.
- Коваленко В.Н., Гуйда П.П., Латогуз И.К. (1999) Диагностика и лечение ревматических болезней. «Основа», Харьков, 286 с.
- Чоп'як В.В. (1997) Проблема селективной терапии системных васкулитов. Журн. АМН України, 3: 401–414.
- Allan Z. Wang, Jane C. Wang, Gregory W. Fisher, and Herbert S. (1997) Interleukin-1 α -stimulated invasion of articular cartilage by rheumatoid synovial fibroblasts is inhibited by antibodies to specific integrin receptors and by collagenase inhibitors. Arthritis and rheumatism, 7: 1298–1308.
- Ertugrul M., Berksoy E., Saraclar M. (1973) Rheumatic fever and Australia antigen. Lancet, 2(7827): 507.
- Kaznacheev V.P., Balandina A.M., Blagerman J.K. et al. (1983) Streptococcal and virus infections of rheumatology. In: Abstracts X European congress of rheumatology. Moscow, p. 41
- Nydegger U.E. (1994) Alternierende Aspekte der intravenösen immunoglobulintherapie. Galweiz Med. Wochenschrift 124, 5–25.

**К ВОПРОСУ О ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ
РЕЦИДИВОВ РЕВМАТИЗМА****И. М. Ганджа**

Резюме. Приведены данные о выявлении маркеров вирусной инфекции у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца. Учитывая значительные изменения в иммунных реакциях с повышением чувствительности к аутоантигенам, авторы высказали предположение о роли присоединения вирусной инфекции в развитии хронического поражения сердца, в связи с чем возникает необходимость применения, кроме известных способов профилактики обострений, также методов, направленных на уменьшение продукции аутоантител к антигенам из сердечной мышцы и клапанов сердца, в частности введения иммуноглобулинов.

Ключевые слова: рецидивы ревматизма, вирус гепатита, супрессорная активность лимфоцитов, иммуноглобулин.

**TO THE QUESTION ON PREVENTION
OF RHEUMATIC DISEASE RELAPSES****I. M. Gandza**

Summary. In the work the data on revealing markers at patients with chronic rheumatic illness of heart are given. Taking into account considerable changes of immune reactions with rising of sensitivity to autoantigens, the assumption of importance of annexation of a virus infection in development of a chronic defeat of heart is made. From what there is a necessity of application except for know methods of prophylaxis of exacerbations also of methods directed on decrease of development of autoantibodies to a cardiac muscle and valves of heart as introduction of immunoglobulins.

Key words: rheumatic disease relapses, virus infection, suppressible activity of lymphocytes, immunoglobulins.

Адреса для листування:

Ганджа Ігор Михайлович
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра сімейної медицини

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ**Применение альтернативной терапии
у пациентов с ревматическими болезнями**

Ramos-Remus C., Suaterz-Almazor M.E., Hernandez-Chavez A., Skeith K., Russell A.S. (1996) Use of alternative therapies (AT) in patients with rheumatic disease. *J. Rheumatol.*, 23(8): 1464.

Цель исследования — оценка применения альтернативной терапии (АТ) у 300 больных, обследованных в ревматологических клиниках г. Мехико. Средний возраст больных составил 41 ± 14 лет, 80% больных были женщины. У 122 больных диагностирован ревматоидный артрит, у 83 — системная красная волчанка. Проводили АТ у 250 (83%) больных и у 182 (61%) — с применением 3 и более лекарственных средств; у 203 (68%) — в течение 12 мес. При АТ использовали несколько видов лечения (гомеопатические средства, акупунктура, металлические браслеты). Только 66 (26%) больных из 250, которым проводили АТ, информировали ревматологов о состоянии здоровья, 280 — были осмотрены ревматологами чаще одного раза, из них 36 (13%) — прекратили лечение по указанию ревматолога. АТ в течение 12 мес была более эффективной у больных молодого возраста, а также у лиц с низким уровнем интеллекта. Авторы пришли к выводу, что АТ пациентов с ревматическими болезнями имеет большое значение, особенно в сочетании с общепринятыми методами.

**Блокада *in vivo* фактора некроза опухолей α у
больных с ревматоидным артритом. Указания
на тахифилаксию при долговременном *ex vivo*
и *in vitro* действии после повторного введения
химерных моноклональных антител сА2**

Lorenz H.-M., Hieronymus T., Grunke M., Geiler T., Antoni C., Winkler S., Nublein H., Woody J., Kalden J.R., Manger B. (1997) *In vivo* blockade of TNF α in patients with rheumatoid arthritis: Indication for tachyphylaxis in long term *ex vivo* and *in vitro* effects after repeated infusion of chimeric monoclonal antibody cA2. *Ann. Rheum. Diseases.*, 57(3): 190.

Больным с ревматоидным артритом (РА) в терапевтических целях вводили однократно моноклональные антитела сА2 против фактора некроза опухолей α (ФНО α) в дозе 1 или 10 мг/кг, после клинически выраженного рецидива — в дозе 3 или 10 мг/кг. После введения сА2-антител у больных повысился уровень Т-клеток. В течение нескольких недель сохранялись повышенное число моноцитов в крови, уровень интерлейкина-6 и растворимых ICAM-1 молекул в сыворотке крови. Подобные изменения наблюдали после повторного введения сА2-антител. Выраженность эффекта зависела от дозы вводимых сА2-антител. Не отмечено корреляции между изменением уровня анализируемых клеток и растворимых молекул и продолжительностью периода клинического улучшения у отдельных больных с РА. Возможно, блокада ФНО α , способствующая снижению тяжести течения РА, затрагивает другие механизмы.