

Abstract.

Objective. To study of tizol efficacy for local therapy of rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. 90 pts with active RA (2-3 stage of activity) age 41 - 54 (m=18, f=72). The method of double blind controlled comparison of 10 - days therapy with pure tizol, tizol with diclophenac (1%) and placebo (vaseline) was used. In order to evaluate skin permeability of tizol mass-spectrometry of synovial liquid was used.

Results. Positive dynamic of joint syndrome under tizol and tizol with diclophenac therapy were showed. There were reduction of arthralgia, decreasing of morning stiffness, increasing of grip strenght. Erythrocyte sedimentation rate didn't change. Adding of diclophenac to tizol amplified it's analgetic properties. Mass spectrum analysis showed that concentration of titanium in synovial fluid came approximately 10 times higher after 10 days of tizol therapy.

Conclusion. The efficacy of local tizol and it's compounds in inflammatory joint syndrome was showed. Diclophenac intensified analgetic effect of tizol. Efficacy and convenience of treatment, absens of side-effects, low price allow to recommend tizol - gel compounds for local treatment of inflammatory joint diseases.

Key words: rheumatoid arthritis, local therapy, titanium, tizol.

Поступила 21.02.02

ОБЗОРЫ

УДК: 616.72-002.77-092

**КЛЕТОЧНЫЙ МИКРОХИМЕРИЗМ – НОВАЯ ГИПОТЕЗА
АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Н.Г. Гусева

ГУ Институт ревматологии РАМН.

Блестящий прогресс молекулярной биологии и биотехнологий в конце XX века послужил основанием для новых теорий, интересных гипотез и перспективных исследований в медицине, в том числе в ревматологии, иммуногенетике, неонатологии и др. Одной из таких гипотез, возникших на базе мультидисциплинарных исследований, является теория "микрохимеризма" (МХ) или алло- аутоиммунитета, предложенная и частично разработанная на модели системной склеродермии (ССД). Гипотеза рассматривает патогенез ССД и других аутоиммунных болезней с позиций трансплантационной биологии.

В основе теории клеточного МХ лежат новые данные о роли фетальных клеток в развитии аутоиммунного конфликта по типу хронической реакции отторжения при аллогенной трансплантации костного мозга. Появлению гипотезы предшествовало выявление новых закономерностей и фактов в области репродуктивной иммунобиологии, иммуногенетики, трансплантологии и аутоиммунной патологии.

Теория клеточного МХ появилась в самом конце XX века и сразу привлекла внимание исследователей многих стран как одна из интригующих и перспективных гипотез, дополняющих представления о генезе аутоиммунных болезней [5,22,24].

В общих чертах теория микрохимеризма может быть представлена следующим образом:

Фетальные клетки, содержащие гены как матери, так и отца, проходят через плаценту во время беременности и остаются в циркуляции матери в течение многих лет и даже десятилетий. Они экспрессируют гены, наследуемые от отца и чужеродные для беременной женщины, обуславливая состояние МХ, когда в одном организме сосуществуют клетки разного генотипа. Представляя собой как бы аллоантиген, не распознанный хозяином, в последующем при определенных условиях фетальные клетки могут активироваться и инициировать атаку материнских тканей, подобно хронической реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) при аллогенной трансплантации костного мозга. Развивается алло-аутоиммунная болезнь: ССД или другие аутоиммунные заболевания (схема 1). К таким провоцирующим развитие болезни условиями могут быть отнесены неблагоприятные эндо- и экзогенные факторы, вирусы, радиация, химические агенты и др.

Рассмотрим каждое из этих положений с учетом современных данных и представлений, а затем – конкретных, пока немногочисленных, работ в контексте новой теории МХ.

Беременность нередко рассматривается как пример толерантности фетального аллогрфта и, несмотря на достижения последних лет в изучении биологии и патологии репродукции, сохраняет черты иммунологического парадокса. Наличие фетальных клеток в организме матери во время беременности обнаруживалось и ранее, изучалась их роль в защите плода от отцовских аллоантигенов, стимуляции супрессорной функции неспецифического и специфического иммунитета. Доказано, что иммуносупрессия при беременности обусловлена не только гормональной перестройкой, где основная роль отводится прогестерону

Адрес для переписки:

Н.Г. Гусева,

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а

Институт ревматологии РАМН,

тел.: (095) 114-44-55.

и эстрогенам, но также повышением супрессивной функции Т-лимфоцитов, ингибиторным эффектом специфических “белков беременности” – фетопротеинов, плацентарных гликопротеинов и др. Наличие супрессорных лимфоцитов в крови беременных выявляется уже с 5-8 недели беременности; отмечена их специфичность, направленная на отцовский HLA фенотип. Иммуносупрессорные функции плода важны с позиций селективной ингибиции цитоток-

ких исследований [10, 11]. Для хронической РТПХ, как и для ССД, характерны прогрессирующая индукция кожи и периартикулярных тканей с развитием контрактур, поражение внутренних органов, особенно пищеварительного тракта и легких, нередко сочетание с синдромом Шегрена, иногда – с полимиозитом.

Это сходство двух патологических состояний, как и ряд других особенностей ССД – преимущественное поражение женщин и пик частоты заболеваемости в репродуктивный период, послужили отправными точками для гипотезы микрохимизма на модели ССД, что в определенной степени может быть трансполировано и на другие аутоиммунные заболевания.

Развитие ССД у детей, нерожавших женщин и мужчин может быть объяснено, по мнению J.Nelson [24], переносом клеточного химер от матери к плоду с последующей их персистенцией и развитием алло-аутоиммунного конфликта. Альтернативным источником МХ, в том числе и у мужчин, может быть переливание крови [16].

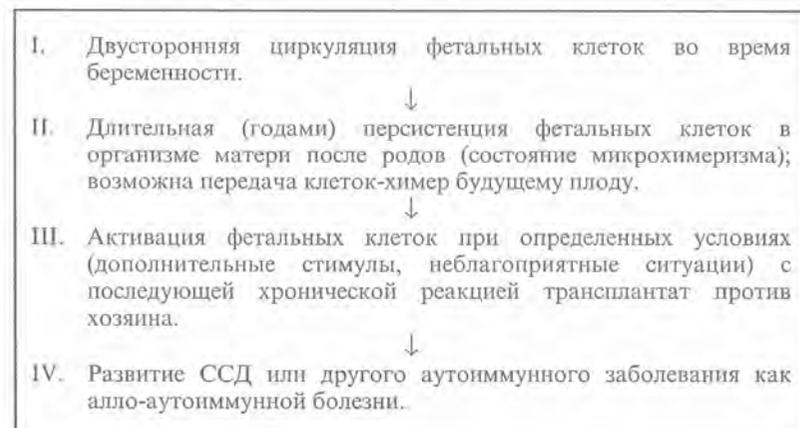
Что же обуславливает возможность персистенции фетальных клеток в организме матери? Как известно, необходимым условием иммунологической инерции реципиента является генетическая совместимость тканей, чем обусловлен выбор доноров, в

частности, при аллогенной трансплантации клеток костного мозга. Согласно современным данным наибольшее значение имеет совместимость главных комплексов системы HLA: чем меньше генетические различия в основных А, В, С и DR локусах, тем менее выражена возможность развития и интенсивность реакции РТПХ. Доказано, что из главных комплексов систем гистосовместимости наибольшее значение в реакции отторжения играют DR антигены II класса системы HLA, в меньшей степени – DP и DQ антигены.

Важнейшей физиологической функцией системы HLA является ее участие в репродукции человека [2]. Как показали современные исследования, в природе (у животных) заложено “табу” для близкородственного скрещивания, что необходимо для снижения инбридинга, ведущего к патологии и вымиранию потомства. У человека этот механизм утрачен или сильно ослаблен, в связи с чем возможность инбридинга сохраняется и резко возрастает в замкнутых популяциях, в малых этнических народностях, где близкородственные браки ведут к увеличению наследственных заболеваний и уродств. Ярким примером в этом отношении является активно изучаемое в последние годы племя нативных американских индейцев в Оклахоме, у которых распространенность ССД в 50 раз выше, чем в популяции [4].

В настоящее время хорошо известны и продолжают изучаться современными методами генотипирования межрасовые, межэтнические и внутриэтнические различия, и уже на популяционном уровне в историческом аспекте выявлены некоторые механизмы генетически обусловленной предрасположенности и резистентности человека к определенным заболеваниям [2]. Современные молекулярно-генетические исследования показали, что даже в больших популяционных группах имеется значительное количество людей, в генотипе которых отдельные гены HLA (или их группы) находятся в гомозиготном состоянии. Например, в русской популяции Москвы количество гомозигот по

Теория микрохимизма при аутоиммунных болезнях.



сического воздействия лимфоцитов матери, реакции фетальных лимфоцитов на аллоантигены матери, предупреждения развития РТПХ, т.е. повреждения и отторжения плода.

Использование современных методов пренатальной диагностики не только подтвердило двунаправленное движение клеток в системе плод-мать [17], но и выявило, что особенно важно и поразительно, возможность персистенции фетальных прародительских клеток в циркуляции матери в течение многих лет после рождения ребенка. Так, в исследованиях D.Bianchi с соавт. [9] доказана персистенция мужских фетальных клеток в материнской крови даже через 27 лет после родов. Мужская ДНК была обнаружена в CD34⁺CD38⁺ клетках у 6 из 8 женщин. Следует отметить, что CD34⁺CD38⁺ клетки являются гемопоэтическими клетками, которые способны дифференцироваться в иммунокомпетентные. Одна из наблюдавшихся женщин имела фетальный МХ среди Т клеток (CD3⁺), а другая – в стволовых клетках (CD34⁺). В экспериментах на мышиной модели материнские клетки были обнаружены в костном мозге иммунокомпетентных плодов [26].

“Трансплантационная” передача иммунокомпетентных стволовых клеток во время беременности – один из мало пока изученных иммунопатологических эффектов беременности. Однако эта проблема хорошо известна в трансплантологии и иммунологии, где реакция трансплантат против хозяина рассматривается как экспериментальная модель аутоиммунных заболеваний. Трансплантация клеток костного мозга занимает особые позиции в связи с возможностью иммунологической агрессии пересаженной ткани [3]. Как известно, при аллогенной трансплантации костного мозга возможно развитие острой и хронической РТПХ. Последняя, т.е. хроническая РТПХ, представляет собой пример индуцированной аутоиммунной патологии, нередко протекающей по типу ССД. Сходство хронической РТПХ с ССД было отмечено Furst с соавт. еще в 1979 г. [13] и в последующем подтверждено многими авторами, включая результаты морфологических и иммунологических

Схема 1.

HLA-DR B1 составляет более 15%. Таким образом, вероятность браков между частично идентичными по аллелям HLA людьми не столь мала, как это представлялось ранее.

Совместимость супругов хотя бы по отдельным генам HLA в репродукции может вести к ряду нежелательных эффектов, включая невынашивание беременности. Согласно рассматриваемой гипотезе, возможная совместимость материнских и отцовских HLA генов, совместимость генов матери и плода обуславливает или способствует персистенции фетальных клеток в организме матери, а, следовательно, и возможности развития в дальнейшем алло-аутоиммунной патологии.

Остановимся кратко на конкретных исследованиях и аргументации этой новой теории патогенеза аутоиммунных болезней на модели ССД.

Теория клеточного МХ и алло-аутоиммунной патологии впервые достаточно полно представлена и обоснована J. Nelson в 1996 г [22].

Предположение о трансплантационной передаче фетальных клеток, химеризме и возможной экспрессии аутоиммунных болезней во время беременности относится к 1993 г [21]. В 1997 г появились отдельные сообщения о персистенции МХ у больных ССД [8,18]. C.Artlett с соавт. [5] при изучении гаплотипов I и II класса системы HLA в семьях больных ССД выявили совместимость матери и плода по аллелям II класса у 26 из 37 больных ССД [70,2%] и у 9 из 42 [21%] в контроле; 4 больных с ювенильным началом ССД имели аллели, совместимые с материнскими. Авторы приходят к заключению, что у некоторых больных ССД может развиваться по типу хронической РПТХ, обусловленной фетальными или материнскими клетками, которые проходят через плаценту во время беременности и остаются нераспознанными при совместимости HLA II класса, а последующая активация этих клеток ведет к развитию заболевания.

Поскольку персистенция фетальных клеток встречается и у здоровых женщин, J. Nelson с соавт. [23] провели сравнительные исследования фетального МХ у больных ССД, имевших хотя бы одного сына до развития болезни, и здоровых женщин, также имевших ребенка мужского пола (изучались маркеры мужской ДНК, которые технически легче определить в женском организме). При использовании метода количественной ПЦР с амплификацией хромосомной специфической последовательности мужская ДНК была обнаружена на более высоком уровне и чаще у больных ССД, чем у здоровых женщин: в средних эквивалентах соответственно 11,1 и 0,38 ($p=0,0007$). HLA совместимость с ранее рожденным ребенком рассматривается как фактор риска развития ССД у матери.

В следующей серии исследований с верификацией результатов ПЦР методом гибридизации *in situ* прародительские клетки были обнаружены не только в крови, но и в коже – органе мишени при ССД [6]. Мужская ДНК присутствовала в периферической крови у 32 из 69 женщин с ССД (46%) и лишь у одной из 25 здоровых женщин (4%; $p<0,001$), а при биопсии пораженной кожи микрохимеризм выявлен у 11 из 19 больных ССД и отсутствовал в контроле.

Представляет также интерес исследования S.Maloney с соавт. [19], где методом специфической ПЦР диагностики аллелей HLA подтверждена возможность длительной персистенции МХ материнской природы у иммуногенетически совместимого плода в течение взрослого периода жизни. Признаки материнского МХ были обна-

ружены у больных ССД (включая двух мужчин), так и у здоровых людей в возрасте от 9 до 49 (в среднем 28) лет. Полученные данные могут объяснить участие МХ в развитии ССД у мужчин, детей и нерожавших женщин. Уже к 2000 г относятся исследования C.Artlett с соавт. [7], где при использовании чувствительного и специфического ПЦР метода типирования HLA – Сw антигенов выявлен клеточный МХ как мужской, так и женской природы у 41 из 63 больных ССД (65%), у 18 из 64 здоровых лиц (28%; $p \text{ corr} = 0,00006$) и у 8 из 24 больных РА и др. (33%; $p \text{ corr} = 0,015$). Следовательно, фетальные клетки как мужского, так и женского плода сохраняются в циркуляции или в тканях после беременности и, представляя собой МХ клетки, могут активироваться и инициировать развитие ССД или другой аутоиммунной патологии.

В исследованиях N.Lambert с соавт. [14] впервые описана ассоциация специфического HLA генотипа “хозяина” с персистирующим МХ в Т-лимфоцитах матери. Фетальный МХ в Т лимфоцитах строго ассоциировался с HLA аллелями II класса – DQA1*0501 матери ($p = 0,007$, $p \text{ corr} = 0,06$) и еще более строго с DQA1*0501 сына ($p = 0,00002$). Такая ассоциация, по мнению авторов, указывает на дополнительный, пока малонизученный путь участия HLA генов в развитии аутоиммунных заболеваний. Следует отметить, что в нативной американской популяции индейцев Chicotaw с высокой частотой ССД наряду с наиболее распространенными HLA DR гаплотипами, также обнаружен DQA1*0501 антиген [4].

В другой оригинальной работе N. Lambert с соавт. [15] выявлена статистически достоверная ассоциация HLA DQA1*0501 с диффузной ССД у мужчин (кавказоидов), иллюстрирующая более высокий вклад определенных HLA генов в факторы риска развития ССД у мужчин, чем у женщин. Авторы подчеркивают иммуногенетическую гетерогенность больных ССД по полу, что может быть связано с различной выраженностью состояния МХ у мужчин и женщин. Действительно, с позиций теории МХ возможность экспозиции и персистенции клеток – химер у мужчин, где они могут иметь лишь материнскую природу, априорно ниже, чем у женщин, где возможен как материнский, так и фетальный МХ, а следовательно, возрастает вероятность развития алло-аутоиммунной патологии.

Эти данные еще раз подтверждают важнейшую роль HLA системы в развитии аутоиммунного процесса, включая явление МХ. Можно предполагать, что и хотя бы частичная совместимость супругов или матери и плода по определенным локусам HLA способствует развитию и персистенции МХ с последующим развитием аутоиммунной патологии при воздействии дополнительных стимулов эндо- или экзогенной природы.

Каковы же условия или факторы, стимулирующие развитие алло-аутоиммунной патологии? Мы полагаем, что в целом это триггерные факторы, которые ранее обсуждались при рассмотрении этиологии и патогенеза ССД: инфекционные (вирусные и др.), химические, травмы, стресс, эндокринные сдвиги и др. В сочетании с генетической предрасположенностью они нашли отражение в представлениях о мультифакториальном генезе ССД, четко иллюстрируются отдельными нашими наблюдениями и моделями индуцированной склеродермии [1].

В современной литературе появились экспериментальные исследования, аргументирующие влияние экзогенных (химических) факторов на МХ и развитие патологического процесса. Хорошо известна и ранее изучена “хлорвиниловая склеродермия” у человека. В работе P.Christner

с соавт. [12] на мышинной модели склеродермии (BALB/c J) доказано наличие микрохимерических клеток и стимулирующая роль хлорвинила на развитие патологии. После 20 дневного введения хлорвинила число микрохимерических клеток в периферической крови возросло более чем в 48 раз, что коррелировало с выраженными признаками воспаления и фиброза: клеточная, преимущественно мононуклеарная инфильтрация, увеличение фибробластов, коллагена в дерме, позже - выраженный фиброз кожи, спленомегалия с очагами фиброза и т.п. Авторы заключают, что как у людей, так и в эксперименте (у определенных линий мышей), микрохимерические клетки материнской или фетальной природы могут активироваться экзогенными факторами (в данном случае хлорвинилом), пролиферировать и вызывать развитие ССД или другой патологии, сходной с болезнью трансплантат против хозяина.

Роль вирусной инфекции в развитии аутоиммунной патологии давно привлекает внимание исследователей и на сегодня имеет ряд прямых доказательств, как и теоретических обоснований взаимодействия микро- и макроорганизма. Наиболее часто речь идет о вирусах гепатита (HBV, HCV), группе герпесвирусов, включая вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирусах (ЦМВ) и др.

В этой связи интересна гипотеза J.P.Pandey и E.C.LeRoy [25] о провоцирующей роли латентной ЦМВ инфекции при ССД и других аутоиммунных заболеваниях, при отторжении аллографта и коронарном рестенозе. Особое внимание обращено на клеточные и молекулярные механизмы развития васкулопатий при указанных состояниях, возможность перекрестной реакции между эпитопами вирусного пептида (ЦМВ) и HLA -DR β -цепями, имеющими идентичную аминокислотную последовательность (молекулярная мимикрия), и др.

Следует учитывать, что не только ССД и другие заболевания склеродермической группы, но многие ревматические и аутоиммунные заболевания могут развиваться в результате триггерного воздействия инфекционных и неинфекционных факторов на фоне генетической предрасположенности к определенной патологии. В последние годы разрабатывается дефиниция ревматических болезней, ассоциированных с воздействием факторов внешней среды (Environmentally associated rheumatic disorders, EARDs), методы идентификации и верификации диагноза [20].

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что новая гипотеза МХ как одного из патогенетических механизмов развития аутоиммунных заболеваний возникла на основании прогресса молекулярной биологии и биотехнологии. Разработана, главным образом, на модели ССД и аргумен-

тируется следующими недавно выявленными закономерностями и фактами:

- Персистенция фетальных клеток может длительно обнаруживаться у здоровых женщин, обуславливая состояние МХ.
- У больных ССД МХ обнаруживается чаще, причем число персистирующих клеток - химер и продолжительность их выживания у этих больных значительно выше, чем в контроле.
- Доказан феномен персистенции как “мужских”, так и “женских” фетальных клеток (содержащих маркеры мужской и женской ДНК).
- Прародительские клетки обнаружены не только в крови, но и в тканях; в частности, в коже больных ССД.
- Наряду с фетальным, выявлен материнский МХ (передается плоду и обнаруживается во взрослый период жизни), что доказывает возможность участия МХ в развитии ССД у мужчин, не рожавших женщин и детей (ювенильная склеродермия).
- Совместимость аллелей HLA II класса (по определенным локусам) у супругов или матери и плода определяет возможность персистенции клеток - химер и является фактором риска развития аутоиммунной патологии.
- Экспериментальные исследования (на мышинной модели склеродермии) с воздействием хлорвинила подтверждают стимулирующий эффект химических факторов на МХ и развитие патологии. Активация МХ клеток рассматривается как возможный фактор патогенеза ССД и других аутоиммунных заболеваний.

Полученные данные и собственно теория МХ одновременно привлекают внимание к другим пока мало или недостаточно изученным проблемам, в частности - трансплантационной передаче иммунокомпетентных клеток во время беременности, роли HLA совместимости супругов в репродукции, новым механизмам полового диморфизма, участия внешнесредовых факторов (включая экогенетику) в развитии аутоиммунной патологии и др.

Предлагаемая теория МХ или “алло-аутоиммунитета” требует дальнейшего изучения и аргументации, но представляет несомненный научный интерес и возможные перспективы использования в терапевтическом плане: элиминация циркулирующих фетальных клеток, создание соответствующих вакцин и т.д. Гипотеза МХ дополняет существующие взгляды на этиологию и патогенез аутоиммунных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М. Медицина, 1993.
2. Хантов Р.М., Алексеев Л.П. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека. Иммунол., 2001, 3, 4-11.
3. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М., Медицина, 1999.
4. Arnett FC, Howard RF, Tan F et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma: association with an Amerindian HLA haplotype. Arthr. Rheum., 1996, 39, 4362-4370.
5. Artlett CM, Welsh KI, Black CM et al. Fetal-maternal HLA compatibility confers susceptibility to systemic sclerosis. Immunogenet., 1997, 47, 17-22.
6. Artlett CM, Smith JB, Jimenez et al. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. N. Engl. J. Med., 1998, 338, 1186-1191.
7. Artlett CM, Cox LA, Jimenez SA. Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens. Arthr. Rheum., 2000, 43 (5), 1062-1067.
8. Atamas SP, Wigley FM, White B. Is microengraftment with maternal or fetal cells a risk factor for the development of systemic sclerosis? Arthr. Rheum., 1997, 40, 1009.
9. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 705-708.
10. Boss GM, Majoor G, Slaaf D. et al. In vivo demonstration of microvascular pathology by intravital microscopy in experimental chronic graft-versus-host disease: analogy with scleroderma. J. Rheumatol., 1988, 15, 1339-1245.

11. Chosidow O, Bagot M, Vernant J-P, Roujeau J-C. et al. Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 26, 49-55.
12. Christner PJ, Artlett CM, Conway RF, Jimenez SA. Increased numbers of microchimeric cells of fetal origin are associated with dermal fibrosis in mice following injection of vinyl chloride. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43(11), 2598-2605.
13. Furst D, Clements P, Graze P. et al. A syndrome resembling progressive systemic sclerosis after bone marrow transplantation: a model for scleroderma? *Arthr. Rheum.*, 1979, 22, 904-910.
14. Lamdert NC, Evans PC, Hashizumi TL. et al. Cutting edge: persistent fetal microchimerism in T lymphocytes is associated with HLA-DQA1*0501: implications in autoimmunity. *J. Immunol.*, 2000, 164(11), 5545-5548.
15. Lambert NC, Distler O, Muller-Ladner U. et al. HLA-DQA1*0501 is associated with diffuse systemic sclerosis in Caucasian men. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 1005-1010.
16. Lee TH, Paglieroni T, Ohto H. et al. Survival of donor leukocyte subpopulations in immunocompetent transfusion recipients: frequent long-term microchimerism in severe trauma patients. *Blood*, 1999, 93, 3127-3139.
17. Lo YMD, Lo ESF, Watson N. et al. Two-way cell traffic between mother and fetus: biologic and clinical implications. *Blood*, 1996, 88, 4390-4395.
18. Maloney S, Evans P, Stofec J. et al. Evidence for persistent microchimerism with maternal cells in a patient with SSc. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 1010.
19. Maloney S, Smith A, Furst DE. et al. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J. Clin. Invest.*, 1999, 104, 41-47.
20. Miller FW, Hess EV, Clauw DJ. et al. Approaches for identifying and defining environmentally associated rheumatic disorders. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43(2), 243-249.
21. Mullinax F. Chimerism and autoimmunity. Proceedings of the fourth ASEAN Congress of Rheumatology. Singapore, 1993, 39-40.
22. Nelson JL. Maternal-fetal immunology and autoimmune disease. Is same autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 191-194.
23. Nelson JL, Furst DE, Maloney S. et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet*, 1998, 351, 559-562. 24. Nelson JL. Microchimerism and the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr. Opin. Rheum.*, 1998, 10, 567-571.
25. Pandey JP, LeRoy EC. Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejector, and coronary restenosis. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 10-15.
26. Piotrowski P, Croy BA. Maternal cells are widely distributed in murine fetuses in utero. *Biol. Reprod.*, 1996, 54, 1103-1110.

Поступила 4.03.02.

УДК: 616.72-002.77-053.3-07:616.89

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

В.И. Макарова, И.В. Бабикова, Ю.С. Джос

Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Психологические аспекты больных ревматоидным артритом (РА) интересовали врачей с начала XX столетия [24, 26, 32]. Основной проблемой в то время было изучение психологических особенностей больных и возможность психогенеза заболевания. Следует отметить, что эти две проблемы обсуждаются и во многих современных исследованиях, так как не существует пока их однозначного решения.

Исследование психологических аспектов РА в отечественной психологии и медицине началось в 70-х годах прошлого века. Изучались поражения нервной системы, изменение психологического статуса больных РА, а также роль психологических факторов в лечении и реабилитации больных. Необходимо отметить немногочисленность подобных работ в педиатрии, т.к. понимание необходимости психологической помощи тяжело и длительно болеющим детям возникло сравнительно недавно.

Каковы основные психологические проблемы, связанные с РА и ювенильными хроническими артритом (ЮХА)? Ещё в 1909 г D. Cones отмечал, что развитие артрита может происходить в результате острых психических потрясений, а также длительной фиксированной тревоги. В 20-40-х годах прошлого столетия работы, в основном, выполнялись в рамках классического психоанализа, в свя-

зи с чем их главной задачей был поиск вытесненных в бессознательное, "заблокированных" в своей реализации влечений, что могло приводить к длительному мышечному напряжению и контрактурам с вторичной перестройкой внутрисуставного кровообращения и развитием реактивного синовита. В.М. Gardiner (1980) рассматривал РА как "стресс-заболевание", которое представляет собой результат недостаточного приспособления к психобиологическому стрессу. Автор, исследуя моторную активность и агрессивность больных, нашел, что в детстве они, как правило, обладали высокой мышечной активностью. Развитие замкнутости, проблемы в общении способствовали формированию интравертированных черт характера с развитой способностью к подавлению агрессии, которая особенно четко просматривалась перед началом заболевания. Считалось, что тяжесть развившегося РА пропорциональна степени подавления внешней агрессии и при "сильном контроле" эмоций психические реакции выражаются преимущественно напряжением скелетных мышц.

Ф. Н. Dunbar в 1935 г первой попыталась описать специфическую, так называемую ревматоидную личность. По данным автора, ей свойственны самоограничительные тенденции, конформизм, консерватизм, конкретность, ригидность мышления, отсутствие фантазии, потребность в занятиях физического характера. Позднее к этому портрету были добавлены готовность к самопожертвованию наряду с душевной ранимостью, застенчивостью, чрезмерной услужливостью [3, 24, 31], а также чувство неполноценности

Адрес для переписки:

*В.И. Макарова,
163060, г. Архангельск, ул. Южная, д. 18
тел.: (8182) 209011.*